

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PANKREAS KİSTLERİNİN KLİNİK, BİYOKİMYASAL,  
RADYOLOJİK ve ENDOSONOĞRAFİK ÖZELLİKLERİ**

**Dr. Bengi ÖZTÜRK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: Doç. Dr. Mehmet BEKTAŞ**

**ANKARA**

**2014**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PANKREAS KİSTLERİNİN KLİNİK, BİYOKİMYASAL,  
RADYOLOJİK ve ENDOSONOĞRAFİK ÖZELLİKLERİ**

**Dr. Bengi ÖZTÜRK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: Doç. Dr. Mehmet BEKTAŞ**

**ANKARA**

**2014**

## ÖNSÖZ

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 tez danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Bektaş'a bana kattıklarından ötürü teşekkürü bir borç bilirim.

Zorlu asistanlık eğitimim süresince desteğini her zaman bize hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Nahide KONUK'a, bu tezin oluşmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Koray Ceyhan'a, istatistiksel olarak vermiş olduğu destekten ötürü Yrd. Doç. Dr. Beyza Doğanay Erdoğan'a ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalıştığım tüm değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan keyif aldığım bütün uzman ve asistan arkadaşlarıma, herşeyden önce de yaşamım boyunca her daim yanımda olan, tüm kararlarımda beni destekleyen canım aileme teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇLAR</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Pankreas Kistlerinin Epidemiyolojisi	3
2.2. Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması	3
2.3. Non-neoplastik Kistler	5
2.3.1. Gerçek Kistler	6
2.3.2. Psödokistler	6
2.4. Neoplastik Kistler	7
2.4.1. Seröz Kistik Neoplazi	10
2.4.2. Müsinöz Kistik Neoplazi	10
2.4.3. İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi	10
2.4.4. Solid Psödopapiller Neoplazi	12
2.5. Radyolojik Görüntüleme ve Endoskopik Ultrasonografi Morfoloji	12
2.6. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu	16
2.6.1. Sitoloji	17
2.6.2. Biyokimyasal Analiz ve Tümör Belirteçleri	18
2.6.3 DNA Analizi	19
2.6.4. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu ve Fırçalama	20
2.6.5. Komplikasyonlar	20
2.7. Tedavi, Takip ve Prognoz	20
2.7.1. Deneysel Tedavi Yöntemleri	21
<b>3.GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>23</b>
3.1.Hastalar	23

3.2. İstatistiksel Analiz	24
<b>4. BULGULAR</b>	<b>26</b>
4.1. Pankreas Kistlerinin Radyolojik (Bilgisayarlı Tomografi) Özellikleri	27
4.2. Pankreas Kistlerinin Endoskopik Ultrasonografik Özellikleri	29
4.3. Pankreas Kistlerinin Sitopatolojik Özellikleri	31
4.4. Bilgisayarlı Tomografi ve Endoskopik Ultrasonografi ile Belirlenen Kist Özelliklerinin Sitopatolojik Değerlendirme ile Karşılaştırılması	33
4.5. Pankreas Kist Sıvısının Laboratuvar Özellikleri	35
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>6. ÖZET</b>	<b>41</b>
<b>7. SUMMARY</b>	<b>43</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>
<b>9. EKLER</b>	<b>55</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SKN	: Seröz Kistik Neoplazi
MKN	: Müsinöz Kistik Neoplazi
İPMN	: İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi
NET	: Nöroendokrin Tümör
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
EUS-İİA	: Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyon
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
vHL	: von Hippel Lindau
PKN	: Pankreatik Kistik Neoplazi
NNPK	: Non-neoplastik Pankreatik Kistler
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
İDUS	: İntraduktal Ultrasonografi
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CA	: Karbohidrat Antijen
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
KC	: Koray Ceyhan

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Şekil No:</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 4.1. Pankreas Kisti Tespit Edilen Semptomatik Olguların Semptomlarının Yüzde Dağılımı	27
Şekil 4.1.1. Bilgisayarlı Tomografide ile Tespit Edilen Pankreas Kist Tiplerinin Dağılımı	28
Şekil 4.2.1. Endoskopik Ultrasonografi ile Tespit Edilen Pankreas Kist Tiplerinin Dağılımı	30
Şekil 4.3.1. Sitopatoloji Değerlendirmede Pankreas Kist Tiplerinin Dağılımı	32

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo no:</u></b>	<b><u>Sayfa no:</u></b>
Tablo 2.2.1. Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması	4
Tablo 2.2.2. Pankreas Kistik Neoplazileri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflaması	5
Tablo 2.4.1. Pankreatik Kistik Neoplazilerin Özellikleri	8
Tablo 2.5.1 Pankreas Kistlerinin Radyolojik Görünümlerine Göre Sınıflandırılması	16
Tablo 2.6.1.Pankreas Kist Sıvılarının Özellikleri	19
Tablo 4.1.Pankreas Kist Olgularının Özellikleri	26
Tablo 4.2.Kistlerin Bilgisayarlı Tomografi ve Endoskopik Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması	31
Tablo 4.4.1. Bilgisayarlı Tomografi ile Sitopatolojik Tanının Neoplastik Kist Ayrımındaki Karşılaştırması	33
Tablo 4.4.2. Endoskopik Ultrasonografi ile Sitopatolojik Tanının Neoplastik Kist Ayrımındaki Karşılaştırması	33
Tablo 4.4.3. Bilgisayarlı Tomografi ile Sitolojik Tanının Müsinöz Kist Ayrımındaki Karşılaştırması	34
Tablo 4.4.4. Endoskopik Ultrasonografi ile Sitopatolojik Tanının Müsinöz Kist Ayrımındaki Karşılaştırması	34
Tablo 4.4.5 Bilgisayarlı Tomografi ve Endoskopik Ultrasonografinin Neoplastik/Non-Neoplastik ve Müsinöz/non-müsinöz Kist Ayrımında Tanısal Özellikleri	35

## 1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Pankreasın kistik lezyonlarının ayırıcı tanı ve tedavisini yapmak çoğu zaman klinisyen için zordur. Pankreasta kistik lezyonu mevcut olan hastalar pankreatit atağı veya karın ağrısı ile doktora başvurabildikleri gibi, çoğu asemptomatiktir ve sıklıkla başka bir nedenden dolayı uygulanan görüntüleme teknikleri ile rastlantısal olarak tanı alırlar [1, 2]. Semptomatik hastaların semptomları ise nonspesifiktir.

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 neoplastik ya da non-neoplastik olabilir. Pankreasın kistik lezyonlarının patolojisi, psödokist ve pankreatik nekrozdan pankreasın neoplastik lezyonlarına uzanan geniş bir aralıkta seyretmektedir [1]. Non-neoplastik kistlerin başlıcaları; gerçek kistler, retansiyon kistleri, konjenital kistler, müsinöz non-neoplastik kistler, lenfoepitelyal kistler, endometriyal kistler, skuamöz kistlerdir [4, 5]. Kistik neoplazilerin başlıcaları ise; seröz kistik neoplazi (SKN), müsinöz kistik neoplazi (MKN), intraduktal papiller neoplazi (İPMN) ve kistik dejenerasyon ile ilişkili pankreatik solid tümörlerdir [solid psödopapiller neoplaziler, kistik nöroendokrin tümör (NET)'ler, kistik duktal adenokarsinom] [1, 6, 7].

Doğru kist sınıflaması hasta yönetiminde önemli bir yer tutar. Çünkü, non-neoplastik kistler sadece semptomatik ise tedavi edilmesi gerekir. Halbuki, neoplastik kistlerin malign potansiyel taşımaları nedeniyle rezeksiyonu önerilmektedir [6].

Pankreas kistlerinin en önemli tanı yöntemleri arasında, BT ve MRG gibi kesitsel görüntüleme teknikleri, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), endoskopik ultrasonografi (EUS), EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA), İİA'ya ilave fırçalama, İİA aracılığıyla yapılan kist sıvısı analizi [amilaz, tümör belirteçleri, deoksiribonükleik asit (DNA) analizi ve sitopatolojik değerlendirme) yer almaktadır] [6].

Bizim çalışmamızın amacı:

1. Pankreas kistlerinin klinik, laboratuvar, radyolojik ve endoskopik ultrasonografik özelliklerini belirlemek,

2. Sitopatolojik olarak neoplastik ve non-neoplastik kist tanısı konulan olgularda, neoplastik ve non-neoplastik kist ayrımında endoskopik ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin başarısını değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pankreas Kistlerinin Epidemiyolojisi

Pankreas kistlerinin teşhis sıklığı, günümüzde görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı nedeni ile giderek artmaktadır. Başka nedenlerle BT ve MRG ile abdominal görüntüleme yapılmış hastaların %2'sinde pankreas kisti tespit edilmektedir ve bu oran yaş ile birlikte de artmaktadır [8, 9].

Daha önceden pankreas kistlerinin yaklaşık %15'inin neoplastik kist olduğu, %85'inin ise non-neoplastik grupta olan psödokist olduğu bilinirken günümüzde pankreas kistlerinin yarısından fazlasının neoplastik karakter taşıdığı vurgulanmaktadır [10, 11]. Yapılan çalışmalarda rastlantısal olarak saptanan kistlerin yaklaşık %60'ının müsin salgılayan neoplaziler (MKN ve İPMN), %30'unun benign karakterli non-neoplastik kistler, %5'inin SKN, %2'sinin kistik NET ve %3'ünün psödokist olduğu gösterilmiştir.

Pankreasın kistik lezyonları izole olarak görülebileceği gibi, von Hippel-Lindau (VHL) sendromu veya polikistik böbrek hastalığı gibi hastalıklarla ilişkili olarak da görülebilir. Hammel PR ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VHL sendromlu hastaların %70'inde pankreas kisti olduğu gösterilmiştir [12]. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının ise %7-10'unda pankreas kistleri görülmektedir [13, 14].

### 2.2. Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması

Pankreasın kistik lezyonlarının sınıflandırılmasında literatürde farklılıklar mevcuttur. Pankreasın kistik lezyonları temelde pankreatik kistik neoplaziler (PKN) ve non-neoplastik pankreatik kistler (NNPK) olmak üzere iki ana grupta toplanır. 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 [4, 5]. 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 [5, 7, 11]. Kistik dejenerasyon içeren neoplaziler; solid psödopapiller neoplazi (SPN), kistik duktal adenokarsinom, kistik NET (adacık hücreli neoplazi)'tir [1, 5, 7]. Pankreasın kistik lezyonları ayrıca gerçek kistler, edinsel kistler (parazitik kistler, psödokistler) ve pankreasın kistik neoplazileri olarak üç ayrı grupta da sınıflandırılabilir [11]. Gerçek kistler, iç yüzü epitelyum ile örtülü olan konjenital ve edinsel kistleri kapsar. Konjenital 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. Pankreasın kistlerinin sınıflandırılması Tablo 2.2.1.'de, PKN'lerin sınıflandırılması ise Tablo 2.2.2.'de gösterilmiştir [15, 16].

**Tablo 2.2.1.** Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması

<b>NEOPLASTİK KİSTLER</b>	
<b>Epitelyal Kökenli Kistler</b>	<b>Kistik Dejenerasyon İçeren Kistler</b>
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
<b>Endotel ile döşeli kistler</b>	<b>Asiner hücre ile döşeli kistler</b>
Lenfanjioma	Asiner hücreli kistadenokarsinom Asiner hücreli kistadenoma
<b>NON-NEOPLASTİK KİSTLER</b>	
<b>Epitelyal Kökenli Kistler</b>	<b>Non-epitelyal kistler</b>
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 2.2.2** 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

Noninvasiv

İnvaziv

**Solid psödopapiller neoplazi**

Solid psödopapiller neoplazi

Solid psödopapiller karsinoma

**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. Küboidal epitelyum ile döşelidir. Konjenital olanları nadiren görülür. Parazitik edinsel gerçek kistler ise az gelişmiş ülkelerde daha sık rastlanır.

**Retansiyon kistleri:** Obstrüksiyona bağlı olarak küçük dilate pankreas kanal dallanmasından oluşan kistlerdir. Müsinöz epitelyum ile döşelidir.

**Müsinöz non-neoplastik kistler:** PKN'lerden ayırt etmesi zordur. PKN'ler gibi müsinöz epitelyum ile kaplıdır ancak atipi gibi neoplastik özellikleri ve duktal bağlantıları yoktur [17].

**Lenfoepitelyal kistler:** Nadir görülen, benign ve genellikle asemptomatik ve peripankreatik yerleşimli kistlerdir. Lenfoid doku ile belirgin olarak çevrili matür keratinize skuamöz epitelyum ile döşelidir [18].

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

**Duplikasyon kistleri:** İç duvarı gastrointestinal epitelyum ile döşeli olan, dış duvarı ise düz kastan oluşan konjenital kistlerdir. Embriyogenezdeki kusura bağlı olarak ön barsaktan köken alır ve mediastinum ile üst gastrointestinal organlarda da bulunabilir.

**Endometriyal kistler:** Endometriozisin lokalize bir formudur. Sınırları iyi tanımlanmış bir kapsülü vardır, mezenkimal ve ovaryan benzeri stroma ile çevrili olan endometriyum ile döşelidir.

### 2.3.2. Psödokistler

Akut pankreatitten en az 4 hafta sonra gelişen, genellikle pankreasın dışında seyreden, inflamatuvar sıvı koleksiyonu grubunda bulunan lezyonlardır. İnflamatuvar sıvı koleksiyonu grubunda yer alan lezyonlar gerçek epitelyal kist grubuna dahil edilmemektedir. Akut pankreatitin tipik olarak görülen lokalize bir komplikasyonudur. İnflamatuvar sıvı koleksiyonları daha önceden pankreas

psödokistleri başlığı altında toplanmaktaydı. 2013'de akut pankreatitin Atlanta sınıflandırmasında yapılan revizyondan sonra, altta yatan patofizyolojinin daha iyi aydınlatıldığı düşünülerek, pankreas kistlerinin PKN, NNPK ve inflamatuvar sıvı koleksiyonları olarak 3 farklı grupta sınıflandırılması uygun görüldü. Atlanta sınıflandırmasının yeni revizyonuna göre inflamatuvar sıvı koleksiyonu başlığı altında; akut peripankreatik sıvı koleksiyonu, psödokistler, akut nekrotik koleksiyon, duvar ile çevrili pankreatik nekroz toplanmaktadır [19].

Psödokistler akut peripankreatik sıvı koleksiyonundan farklı olarak iyi tanımlanmış bir duvara sahiptir. Akut nekrotik koleksiyondan ve duvarla çevrili pankreatik nekrozdaki farklı olarak ise solid materyal içermez ve pankreatik nekroz görülmez [19].

PKN'ler de bazen akut pankreatite neden olabilir ve akut pankreatitli hastalarda rastlantısal olarak PKN saptanabilir. 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. DSÖ'nün sınıflamasına göre dört tip PKN mevcuttur (Tablo 2.2.2.): SKN, MKN, İPMN ve SPN [15, 16]. PKN'lerin rezeksiyon sonrası saptanmış olan alt gruplarının görülme sıklığı şöyledir: %38'i İPMN, %23'ü MKN, %16'sı SKN ve %3'ü SPN [20].

PKN'nin malignite insidansı yılda %0.4'tür [21]. PKN'de artmış malignite riski ile ilişkili bulgular şunlardır:

Kistin büyük olması (kist çapı 3-5 cm ise malignite oranı %15 iken, kist çapı >5cm ise malignite oranı %30'dan fazladır [22] ).

Ana pankreatik kanalda dilatasyon varlığı

Kistin takipte büyüyor olması

Kistin septalı olması.

Seröz kistadenomaların malignite riski yok denecek kadar az olmakla birlikte müsin üreten PKN (MKN ve İPMN)'lerin ve SPN' nin malignite riski taşıması nedeni ile rezeksiyonu önerilmektedir [6].

NNPK gibi PKN'ler de çoğunlukla asemptomatik seyreder. En sık karşılaşılan semptomlar; karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, sarılık, postprandiyal doluluk hissi ve özellikle malign olanlarda kilo kaybıdır [1]. PKN'ler bazen pankreatite neden olabilir. Pankreatitli hastalarda saptanan pankreas kistlerinin yarısından fazlasının PKN olabileceği bildirilmiştir [10].

PKN'lerin ayrıntılı özellikleri Tablo 2.4.1.'de verilmiştir [6].

**Tablo 2.4.1.** Pankreatik Kistik Neoplazilerin Özellikleri

	<b>Seröz kistadenoma</b>	<b>Müsinöz kistadenoma</b>	<b>Ana kanal intraduktal papiller müsinöz neoplazm</b>	<b>Yan dal intraduktal papiller müsinöz neoplazm</b>	<b>Solid psödopapiller neoplazm</b>
<b>Yaş</b>	Değişken, genellikle 5-7. dekad	Değişken, genellikle 5-7. dekad	Değişken, genellikle 5-7. Dekad	Değişken, genellikle 5-7. Dekad	Genellikle 2-3. Dekad
<b>Cinsiyet</b>	Kadın>Erkek	Özellikle kadınlarda	Kadın=Erkek	Kadın=Erkek	Kadın>Erkek
<b>Klinik Bulgu</b>	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
<b>Tipik Görüntü</b>	Mikrokistik /Bal peteği görünümü 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

<b>Tipik Aspirasyon Özellikleri</b>	Genellikle kanlı, viskozite düşük	Visköz	Visköz	Visköz veya viskozitesi düşük	Kanlı
<b>Tipik Sitopatolojik Bulgular</b>	Glikojen ile pozitif boyanan küboid hücreler, <%50	Değişken atipili kolumnar hücreler  Müsin pozitif boyanma, <%50  Solid komponent varlığında malignite için yüksek riskli	Değişken atipili kolumnar hücreler  Müsin pozitif boyanma, <%50  Solid komponent varlığında malignite için yüksek riskli	Değişken atipili kolumnar hücreler  Müsin pozitif boyanma, <%50  Solid komponent varlığında malignite için yüksek riskli	Karakteristik miksoid stroma ile dallanan papillalar  Solid komponentten zengin
<b>Tipik CEA Düzeyi</b>	Lezyonların çoğunda <5-20ng/mL	Lezyonların yaklaşık %75'inde >200ng/mL	Lezyonların yaklaşık %75'inde >200ng/mL	Lezyonların yaklaşık %75'inde >200ng/MI	Yetersiz veri
<b>Tipik DNA Analizi</b>	Nadiren saptanan kromozom 3p ael kaybı	K-ras mutasyonu seçici (>90), fakat duyarlı değil (<50)  Malignitede yüksek DNA miktarı veya yüksek amplitüdü ael kaybı görülür	K-ras mutasyonu seçici (>90), fakat duyarlı değil (<50)  Malignitede yüksek DNA miktarı veya yüksek amplitüdü ael kaybı görülür	K-ras mutasyonu seçici (>90), fakat duyarlı değil (<50)  Malignitede yüksek DNA miktarı veya yüksek amplitüdü ael kaybı görülür	Yetersiz veri
<b>Malign Potansiyel</b>	Önemsiz	İlmlı	Yüksek	Düşük- ilmlı	İlmlı-yüksek
<b>Tedavi</b>	Semptomatik ise rezeke edilmeli	Rezeksiyon	Rezeksiyon ve rezeksiyon sonrası takip	Yakın izlem veya rezeksiyon  Post rezeksiyon takip gerektirir	Rezeksiyon

### **2.4.1. Seröz Kistik Neoplazi**

SKN'ler sentroasiner hücrelerden köken alan glikojenden zengin hücreler ile çevrili benign karakterli, yavaş büyüyen neoplazilerdir. Bu lezyonlar pankreasın tüm bölgelerinde lokalize olabilir ve en sık 60 yaş üstü kadınlarda görülmektedir [23]. Kistin genişlemesine bağlı olarak semptomlara neden olabilir. Fizik muayene bulgusu veren ve semptoma neden olan kistler genelde 4 cm'den büyük olanlardır; kitle palpe edilebilir, abdominal hassasiyete ve safra kanalı ile pilor obstrüksiyonuna neden olabilir.

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

### **2.4.2. Müsinöz Kistik Neoplazi**

MKN özellikle kadınlarda ve 40 yaş sonrası gözlenmektedir. Hastalar karın ağrısı ve tekrarlayan pankreatit atakları ile başvurabilirler. Sıklıkla pankreasın gövde, kuyruk kısmında lokalize ve tek lezyon şeklinde karakterizedir. Pankreas kanalı ile bağlantılı değildir. MKN'de lezyon palpe edilebilir büyüklüğe ulaşabilir ve pilor obstrüksiyonuna neden olabilir. Malign olan lezyonlar sarılık ve kilo kaybına diğer semptomlardan daha sık sebep olur. %18 oranında malignite riski mevcuttur. EUS-İİA sıvı analizinde %80 oranında yüksek CEA seviyesi saptanır. MKN İPMN'ye benzer olarak müsin salgılar ve değişken selüler atipi gösterir. İPMN'nin aksine MKN, ovaryan benzeri stroma gösterir. Malign potansiyeli nedeni ile rezeksiyon önerilir.

### **2.4.3. İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi**

İPMN kadın ve erkekte eşit olarak görülür ve 50 yaşın üzerinde görülme sıklığı artar [24]. Diğer kistik lezyonlar gibi, İPMN de çoğunlukla asemptomatik seyreder ancak pankreatik kanalın mukus tıkaçlarla intermittan obstrüksiyonuna bağlı olarak

tekrarlayan akut pankreatit atakları, ekzokrin ve endokrin pankreatik yetmezlik bulguları da görülebilir [25].

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 [26-32].

İPMN'nin %47-75'i ana kanal İPMN, %25-39'u yan dal İPMN'dir. İPMN genellikle multifokal veya diffüz tutulum gösterir. Yan dal İPMN daha genç hastalarda görülür. Sıklıkla uncinata process'te oluşsa da pankreasın kuyruk bölgesini de tutabilir ve >%40 oranda multifokal seyreder.

Ana kanal İPMN'nin %65'in üzerinde malignite riski vardır. Buna karşın yan dal İPMN'nin malignite riski daha azdır (10 yılda yaklaşık %20). Yan dal İPMN için lezyonun büyüklüğü malignite açısından anlamlıdır. 3 cm'den daha büyük olan lezyonlarda malignite riski artmıştır [33]. 3 cm' nin altındaki lezyonlar için malignite ile ilişkili faktörler; ileri yaş, erkek cinsiyet, semptom bulunması, kistin solid komponent içermesi, 10 mm'yi geçen pankreas kanalı dilatasyonu, mural nodülarite, takipte kistin büyümesi ve lenfadenopati bulunmasıdır [33-35].

İPMN; değişken selüler atipi gösteren, pankreas kanalında dilatasyona sebep olan, mûsin üreten kolumnar hücrelerden oluşan ve papiller proliferasyon gösteren intraduktal epitelyal bir neoplazidir [36-38]. Karakteristik patolojik özelliği, mûsin üreten duktal hücrelerin intraduktal genişlemesine bağlı olarak meydana gelen diffüz veya segmental pankreas kanalı dilatasyonudur. Histolojik olarak kolumnar mûsin üreten 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 [39]. Ayrıca İPMN, histolojik olarak intestinal, pankreatobiliyer, onkositik, gastrik ve tübüler tip olmak üzere beş alt grup şeklinde de sınıflandırılır. [40, 41].

**İntestinal tip:** En sık görülen ana kanal İPMN alt tipidir. Tipik olarak pankreas başında oluşur ve tüm pankreas kanalını kaplayabilir. Büyüme paterni villözüdür. İnvaziv olduğunda mûsinöz (kolloid) karsinoma ile uyumludur. İntestinal tip İPMN'nin %30-50'si kolloid tip karsinomaya dönüşür [40].

**Gastrik tip:** Yan dal İPMN alt tipidir ve tüm alt tipler içinde en sık görülenidir. Tipik olarak pankreas parankiminin periferinde ve uncinata process'te oluşur. İnvaziv formu duktal (tübüler) adenokarsinom ile uyumludur. Olguların %10-30'u duktal adenokarsinomaya dönüşür [40].

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 [42, 43]. İPMN'de kolloid karsinomanın prognozu da tübüler adenokarsinomadan daha iyidir [44].

İPMN'li hastalarda pankreas dışı maligniteler için de artmış risk mevcuttur. Gastrik kanser, kolorektal karsinoma, kolanjiyelüler karsinoma, böbrek hücreli kanser ve tiroid kanseri için risk artar [45-51].

#### **2.4.4. Solid Psödopapiller Neoplazi**

Nadir görülen neoplazilerdir. Genellikle 35 yaşından genç kadınlarda görülmektedir. Solid ve papiller epitelyal neoplazi, pankreasın papiller kistik tümörü, solid ve kistik tümörler olarak da adlandırılır. Sıklıkla pankreasın kuyruk ve gövdesinde lokalize olur. Hem solid hem kistik içerik ve kalsifikasyon barındırır [52, 53].

Daha önceden SPN'li hastaların %80'i semptomatik iken günümüzde görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ile beraber diğer kistik lezyonlar gibi rastlantısal olarak teşhis edilme oranı artmıştır. Hastaların %50'si semptom nedeni ile tanı almaktadır. En sık görülen semptom karın ağrısı olup bunu sırasıyla bulantı, kusma ve kilo kaybı takip etmektedir [54]. Fizik muayenede kitle palpe edilebilir, çocuk hastalar en sık palpabl kitle ile tanı alırlar.

#### **2.5. Radyolojik Görüntüleme ve Endoskopik Ultrasonografi Morfolojisi**

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

sınıflandırılır [55-58]. Pankreas kistlerinin radyolojik görünümüne göre sınıflandırılması Tablo 2.5.'de gösterilmiştir [59, 60].

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 tanısal doğruluk oranı da %20-95 arasında değişkenlik göstermektedir [3, 61-63]. Günümüzde kullanımı artan multidedektör BT'nin standart BT'ye üstün olduğu vurgulanmaktadır. 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 [64, 65].

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 [66]. Bu patognomonik bulgu İPMN'si olan olguların %20-55'inde görülmektedir ve malign hastalıkta daha sık görülmektedir [30, 66-68].

Kistik neoplazilerin pankreatografik bulguları ana pankreas kanalında kayma, striktür ve obstrüksiyonur. Duktal stenoz için kronik pankreatit veya pankreatik travma gibi diğer risk faktörlerinin yokluğunda, daralmış pankreatik kanal malignite düşündürülen bir bulgudur [69]. 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) veya fokal yan dal dilatasyonu (olguların %50'sinden fazlasında görülür) İPMN'nin diğer özellikleridir.

İPMN'deki genişlemiş papiller açıklık pankreatoskopiye olanak vererek mukus, taş veya tümörün direkt görüntülenmesini sağlar. İntraduktal USG (İDUS)'de  $\geq 4$ mm olan protrude lezyonların varlığı malign İPMN'ye işaret edebilir [67]. İPMN'de pankreatografi ve İDUS kombinasyonunun %88 tanısal doğrulukla malign-benign lezyon ayırımında yeterli olduğu vurgulanmıştır [67]. ERCP ile sitopatolojik değerlendirme için pankreatik kanal sıvısı da sekretin stimülasyonu sonrası toplanarak değerlendirmeye alınabilir [70].

ERCP daha önceden özellikle İPMN için tercih edilen görüntüleme yöntemi iken günümüzde bu kullanım yerini manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), EUS ve BT'ye bırakmıştır.

Günümüzde pankreasın neoplastik kistlerinin tanısında EUS yaygın olarak tercih edilmektedir ve tanısal doğruluk oranı BT ve MRG'den üstündür. Pankreatik lezyondan EUS-İİA aracılığı ile örnekleme yapılarak tanı doğruluğunun artmasına olanak tanır [71].

EUS'da kistik lezyonların tiplendirmesinde kistlerin daha kesin olan özelliklerinden yararlanır:

Psödokistlerin belirli özellikleri göz önünde tutularak PKN'lerden ayrımı klinikte çok önemli yer tutar. 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 [72]. Psödokistlerin %65'inden fazlası pankreatik kanalla bağlantılıdır. PKN'ler ise morfolojik olarak genellikle multiloküler yapıda ve kalın duvarlıdır, pankreatik kanalla da genellikle ilişki yoktur [11].

SKN'nin tipik BT görüntüsü sınırları iyi tanımlanmış mikrokistik lezyon şeklindedir. Işınsal 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. SKN'nin EUS görünümü ise varyantlara göre değişkenlik gösterir. Tipik olarak mikrokistik varyantta bal peteği görünümü, oligokistik varyantta ise santral kalsifikasyon bulgusu dikkati çeker. Kistik lezyonun mikrokistik olması seröz kistadenom açısından %92-96 tanısal doğruluk sağlar [56]. MKN'de mikrokistik

görünüm yoktur [73]. Oligokistik varyant daha az ve daha büyük kistlerden oluşur ve MKN ve yan dal İPMN'den ayırt etmek güçtür. Ayırımında EUS-İİA yapmak gerekir.

MKN'nin BT görüntüsü uniloküler de olabilmesine rağmen klasik olarak septalı kistik lezyon şeklindedir [58]. EUS'ta MKN'de duvar kalsifikasyonu ve solid komponent gözlenir. EUS malign potansiyeli olan müsinöz lezyonları tanımlamada %60 seçicilik ve %91 duyarlılığa sahiptir [74].

MKN'de malignite düşündürülen bulgular şunlardır:

Kist çapının >5cm olması

>3 mm'yi aşan kalın ve düzensiz kist duvarı bulunması

Solid komponent içermesi (intramural kitleler)

Kist duvarı kalsifikasyonu bulunması

10 mm'den büyük intrakistik kompartman içermesi (makrokistik görünüm)

Ana pankreas kanalında dilatasyon bulunması

Ana kanal İPMN'de ise EUS'ta pankreatik kanalda dilatasyon, parankimal atrofi ve bazen solid komponent dikkati çeker. EUS'un, kist ile ilişkili hipoeoik kitle varlığında adenokarsinom ve İPMN ayırıcı tanısı için güvenilirliği düşüktür. EUS İPMN'nin tutulumunun boyutunu tam olarak doğru saptayamamaktadır ve neoplazinin benign formlarını malignlerden ayırmada da güvenilirliği düşüktür [72, 75-77].

SPN, MRG'de sınırları iyi belirlenmiş solid tümör olarak görünür [78]. EUS'ta karakteristik görüntüsü sınırları iyi tanımlanmış, hipoeoik, solid kitle şeklindedir. Bununla birlikte EUS'taki görünümü hem solid hem kistik komponent içeren şekilde veya sadece kistik olarak da görülebilir. Olguların % 20'sinde düzensiz kalsifikasyon mevcuttur.

Yapılan çalışmalarda PKN'lerin benign ve malign ayırımında EUS'un tanısal doğruluk oranı hakkında, %51'den %92-96'ya kadar varan çok farklı sonuçlar gösterilmiştir [56, 71].

EUS'un morfolojik görünümüne göre malignite kriterleri şunlardır:

Kist duvarının kalın olması

Septalı görünüm

Kist içinde mural nodul ve kist duvarında kalsifikasyon varlığı [79, 80].

Kistin boyutunun küçük olması maligniteyi dışlamaz; 2 cm ve daha küçük boyutlu lezyonların %20'sinin malign ve %45'inin de malign potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir [10]. Fakat asemptomatik 2 cm'den küçük lezyonlarda malignite riski oldukça düşüktür. Tek başına EUS bulguları teşhis için faydalı bilgiler sağlasa da sonuçlar değerlendirme için yeterince güvenilir değildir [81].

**Tablo 2.5.1.** Pankreas Kistlerinin Radyolojik Görünümlerine Göre Sınıflandırılması

<b>Uniloküler</b>	<b>Mikrokistik</b>	<b>Makrokistik</b>	<b>Solid Komponent</b>
Psödokist	Seröz kist adenom	Müsinöz kistik neoplazi	Müsinöz kistik neoplazi
Retansiyon kisti	İntraduktal papiller neoplazi	İntraduktal papiller neoplazi	İntraduktal papiller neoplazi
İntraduktal papiller neoplazi		Seröz kist adenom	Solid psödopapiller neoplazm
Müsinöz kistik neoplazi		Asiner Kistadenom	Nöroendokrin Tümör
Uniloküler seröz kist adenom		Lenfanjiyoma	Adenokarsinom
		Lenfoepitelyal kist	Metastaz
			Asiner Hücreli Karsinom

## 2.6. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu

EUS'a İİA'nın ilave edilmesi ile PKN'lerin malign-benign kist ayırımında tanısal doğruluk oranı artar.

İşlem 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, başarılılabirise kistin tamamen aspire edilmesi ve kiste nodül veya duvar kalınlığı varsa sıvının aspirasyonu sonrası bu bölgelere ponksiyon yapılmasıdır.

EUS-İİA'nın kistik lezyonlar için standart bir metodu yoktur. 22 gauge (Gy) iğneler işlem için tercih edilebilir. Müsin içeriği yüksek olan bazı kistlerde kistin tamamını aspire edebilmek amacıyla bazen 19 Gy iğneler de kullanılabilir [82].

Kist sıvısı psödokistte kahverengi, seröz kist ve basit kistlerde berrak, müsinöz kistlerde ise sarımsı renkdedir. 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.

Pankreatik kistik lezyonlarının EUS-İİA'sı biyokimyasal ve tümör belirteçleri için, ilave olarak da sitopatolojik analiz ve DNA analizi için örnek sağlar. Ek olarak sitoloji ve histoloji için lezyon ile ilişkili solid lezyon ya da bölgesel lenf nodları da aspire edilebilir. Kist duvarının İİA'sı da ek sitopatolojik materyal sağlar.

### **2.6.1. 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.

İİA pankreatik kistik lezyon olguların %80 kadarında sitopatolojik tanı için materyal sağlar [81, 83-86]. 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 [81, 87]. Müsinöz neoplazilerin %35'inden fazlasında müsin bulunmaktadır [3, 81]. Glikojen içeren hücreler ise SKN'lerin %10'undan fazlasında bulunmaktadır [81, 88].

Makrofaj, histiyosit ve nötrofil hakimiyeti ise psödokiste işaret eder. SPN'de ise miksoid stroma ve dallı görünüm izlenir. Sitopatoloji, SPN'lerin %75'inde diagnostiktir [89].

EUS-İİA ile pankreatik kistik lezyonların tanısal doğruluk oranı %54-%97'dir [3, 81, 83-86]. Küçük boyutlu kistlerin İİA'sı büyük boyutlu kistlerin İİA'sına göre

daha az başarılı sonuçlar vermektedir [81]. EUS-İİA'nın, histoloji ile karşılaştırıldığında, PKN'lerin malignite ayırımındaki duyarlılığı düşük olmakla birlikte (%25-88'e kadar değişen oranlar bildirilmiştir), seçicilik oranı %83-100'e kadar yükselmektedir [30, 71, 81, 84, 85, 88, 90]. EUS-İİA'ya ilave olarak fırçalamanın yapılması özellikle müsinöz lezyonlar için tanısal doğruluk oranını arttırır [91].

### 2.6.2. Biyokimyasal Analiz ve Tümör Belirteçleri

Sitopatolojinin kısıtlı duyarlılığı olması nedeni ile tanıya destek olması için kist sıvısı amilaz, lipaz ve 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, 81, 92].

**Amilaz:** Psödokist ve ana kanal İPMN'de amilaz düzeyi yüksektir. Kist amilaz düzeyi  $\leq 250$  u/L eşik değeri alındığında; SKN, MKN ve müsinöz kistik adenokanseri ayırt etmede duyarlılık %44, seçicilik ise %98 olarak bildirilmiştir [6].

**CEA:** Karsinoembriyogenik antijen doğruluk ve düzey aralığı labaratuvarlar arasında değişkenlik gösterse de müsinöz PKN teşhisi için en doğru ve en iyi çalışılan tümör belirteçidir. Müsinöz kistlerin diğer kistik lezyonlardan ayrılması için optimal CEA sınır değeri %75 duyarlılık ve %84 seçicilik ile 192 ng/mL olarak değerlendirilmiştir [3, 71]. 110 ng/ml sınır değerinin ise duyarlılığı %81, seçiciliği %98'dir [93]. 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 [71, 93]. Müsinöz kistadenomlarının %7'sinde ve bütün seröz kistadenomlarda CEA  $< 5$  ng/mL görülmüştür [73]. Kist sıvısında CEA'nın sınır değeri  $< 5$  ng/ml alındığında, diğer kistleri müsinöz kistlerden ayırt etmede duyarlılık ve seçicilik sırasıyla %100 ve %86 saptanmıştır [71, 81, 94].

**Diğer Tümör Belirteçleri:** CA 19-9, CA 125, CA 72-4 ve CA 15-3'tür fakat hiçbiri kesin teşhis için yeterince tanısal doğruluk sağlayamamaktadır. Pankreas kist sıvılarının özellikleri Tablo 2.6.2.'de verilmiştir [1, 7].

**Tablo 2.6.1.** Pankreas Kist Sıvılarının Özellikleri

	Psödokist	İntraduktal papiller neoplazi	Müsinöz kistik neoplazi	Seröz kistik neoplazi
Sitoloji	İnflamatuvar hücreler	Müsinöz hücreler	Müsinöz hücreler	Glikojenden zengin hücreler
Malign Potansiyel	Yok	Var	Var	Yok
Visközite	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
CEA	Düşük	>192 ng/mL	>192 ng/mL	Düşük
Müsin	Yok	Var	Var	Yok
Amilaz	Çok yüksek	Yüksek	Yüksek değil	Yüksek değil

### 2.6.3. DNA Analizi

PKN'lerin malign lezyonlarının ayırımındaki tanı zorluğu nedeni ile kist sıvısından DNA analizi gündemdedir. Moleküler belirteçler, kist sıvısı DNA analizi ve proteomik müsin profili müsinöz PKN'leri non-müsinöz PKN'lerden ayırt etmek için kullanılan diğer belirteçlerdir [82, 95-99].

Seröz kistadenomlarda 3. kromozomun uzun kolunda mutasyon varken; İPMN'de p53 ve p16'da heterozigodite kaybı, MKN ve İPMN de ise K-ras mutasyonu söz konusudur. K-ras mutasyonunun insidansı müsinöz kist adenomlarda %33 iken; ana kanal ve yan dal İPMN'lerde yaklaşık %60 oranında bildirilmiştir [100, 101]. Kist sıvısı analizinde K-ras mutasyonunun müsinöz PKN tanısı için duyarlılığı %45, seçiciliği ise %96 olarak belirtilmiştir [97]. Ayrıca yapılan ölçümlerde müsinöz kistlerde DNA konsantrasyonu yüksek bildirilmiştir. GNAS (R201C veya R201H)'daki somatik mutasyonlar İPMN için oldukça spesifik görünmekle birlikte displazi derecesi veya karsinoma ile ilişkili bulunmamıştır. Proteomik müsin profili ile değerlendirilen proteomik analiz malignite potansiyeli tanımlamada sitopatolojiden ve kist sıvısı CEA düzeyinden daha doğru sonuçlar vermektedir ve müsin profili sonuçları malign transformasyon riski ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir [95].

Kist sıvısında genetik incelemeler yapmanın dezavantajı tetkikin çok pahalı olmasıdır. Bu nedenle DNA analizinin rutinde yapılması önerilmemektedir. Ancak

sitopatoloji ve CEA ölçümünün müsinoz neoplazi ayırımında yetersiz olduğu ve cerrahi rezeksiyon endikasyonu net olmayan hastalarda kullanılması önerilmektedir.

#### **2.6.4. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu ve Fırçalama**

Bu yöntemin epitel hücrelerini ve intrasellüler müsini 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, işlem öncesi antibiyotik profilaksisi mutlaka yapılmalıdır. Eğer kişi antikoagulan almakta ise fırçalama işlemi yapılmamalıdır [56]. İntrasellüler müsün varlığını göstermede tek başına EUS-İİA ile sitopatolojinin başarısı %23 iken; EUS-İİA'ya ilave fırçalamanın başarısı %62 olarak gösterilmiştir.

#### **2.6.5. Komplikasyonlar**

EUS-İİA komplikasyonlarının en sık görüleni %2-3 oranla akut pankreatittir [102]. Kist içine kanama [3, 63, 66] ve enfeksiyon [81, 86, 102] < %1 oranla daha nadir görülen komplikasyonlardır. Enfeksiyon profilaksisi amacıyla kistik lezyonların EUS-İİA'sı sırasında ve işlem sonrasında 3-5 gün süreyle florokinolon gibi bir ampirik antibiyotik tedavisi verilmesi en çok kabul gören görüştür.

#### **2.7. Tedavi, Takip ve Prognoz**

SKN'de asemptomatik olguların seröz kistadenokarsinomaya dönüşümü oldukça nadir olduğu için semptomatik olmadığı sürece lezyonun takip edilmesi önerilmektedir [103]. Semptomatik ve seröz kistadenoma tanısı şüpheli olan olgular için ise rezeksiyon önerilmektedir.

MKN belirgin olarak malignite potansiyeli taşıdığı için rezeksiyon önerilmektedir [104, 105]. Rekürrens beklenmediği için cerrahi sonrasında takip gerekmemektedir [88, 106]. Cerrahi için uygun aday olmayan bir hasta asemptomatikse ve lezyon küçükse takip önerilmemektedir. Cerrahi şansı olmayan hastalarda lezyon belirgin olarak malign potansiyel taşıyorsa veya hasta semptomatikse EUS eşliğinde alkol ablasyon bir seçenek olabilmektedir.

Malign SPN tamamen rezeke edildiğinde tam kür sağlanmaktadır [107]. Rezeksiyon ile metastatik hastalık için bile uzamış sağkalım sağlanabilmektedir [108, 109].

2 cm'nin altında olan ve mural nodul içermeyen yan dal İPMN'nin takibe alınması önerilirken, ana kanal İPMN'de yüksek malignite riski nedeni ile cerrahi önerilir.

Özetle, PKN'nin çapı < 10 mm ise, hasta asemptomatikse, mural nodul, septasyon, duvar kalınlığı yoksa ve görüntüleme yöntemleri non-müsinöz kisti düşündürüyorsa bir yıl içinde görüntüleme yönteminin tekrarı ile takip önerilmektedir. Eğer hasta semptomatikse, kistin malign olabileceğini düşündüren özellikler (solid komponent, kist çevresinde lenf bezi ve duvar kalınlığı) mevcutsa opere edilebilir [33]. Tanı şüphesi olan ve etyolojisi net olarak aydınlatılamayan pankreatik kistik lezyonlar için yaklaşım tam olarak netleştirilememiştir. Bununla beraber kuyruk ve gövdede yer alan kistik lezyonlar için, ılımlı düzeyde bile tanı şüphesi olsa rezeksiyon önerilmektedir. Pankreas başında yer alan kistik lezyonlar için ancak yüksek düzeyde tanı şüphesi mevcutsa cerrahi önerilmektedir.

Cerrahi yaklaşım; pankreas gövde ve kuyrukta olan lezyonlar için distal pancreatektomi, pankreas başında lokalize lezyonlar için pankreatikoduodenektomi şeklindedir.

### **2.7.1. Deneysel Tedavi Yöntemleri**

Endoskopik kist ablasyon yöntemleri olarak bilinen bu yeni tedavi yöntemleri, EUS eşliğinde kist içine alkol enjeksiyonu ve alkolle birlikte paklitaksel enjeksiyonu olarak uygulanır. Semptomatik ve malign potansiyel taşıyan kistler için tedavi edici

umutlar vermekle birlikte, bu yeni tedavi yaklaşımlarının güvenlik ve etkinliği henüz netleştirilememiştir [110-112].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

2010-2014 tarihleri arasında, radyolojik görüntüleme teknikleri ile pankreas kisti saptanmış ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopik Ultrasonografi Laboratuvarında endosonografi yapılmış olanların dosyaları, elektronik ortamda retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya toplamda 163 hasta alınmıştır. Bu hastaların % 47,9 (n:78)'u erkek, % 52,1 (n:85)'i kadın idi. Yaşları ortanca [minimum-maksimum] 61 (10-85) olup, bu rakam erkekler için 60,5 (11-83), kadınlar için 60,5 (10-85) idi.

**Bilgisayarlı tomografi:** Konvansiyonel abdomen BT incelemesi için, tüm hastalara oral yolla 2 litre %2'lik kontrast madde solüsyonu yaklaşık 2 saatte verilerek barsak kontrastlanması sağlanmış. Ayrıca 120 ml düşük molekül ağırlıklı iyot içeren kontrast ajan (300mg/ml: Omnipaque) 3ml/sn olacak şekilde verilmiş. Kontrast ajan intravenöz yolla (İV) verilerek, üst abdomen BT kesitleri alınmış. Pankreas bölgesi 3 mm'lik kesitlerle taranmış. Erken arteriyel fazda pankreas ve abdomen değerlendirilmiş. İkinci aşamada, İV enjeksiyondan 70-75 saniye sonrası, portal ve hepatik fazda pankreasın değerlendirilmesi yapılmış.

**Endoskopik ultrasonografi:** İşlem aç karna yapılmış. İşlemden bir gece önce saat 22:00'den itibaren hastalara oral yolla gıda almamaları söylenmiş. EUS öncesi midazolam veya midazolam-propofol-fentanil ile hastalara sedasyon uygulanmış. EUS işlemi sol lateral pozisyonda yapılmış. İşlem için Fujinon 4400 SU-7000-EG-530 UR radial ekoendoskop kullanılmış. EG-530 UR Fujinon radial ekoendoskop ile EUS değerlendirilmesi, duodenumdan başlanıp mide korpusuna kadar çekilerek taranmış. EUS sırasında saptanan lezyonun solid veya kistik oluşu, boyutu, yerleşim yeri, sayısı, morfolojik özellikleri (septasyon, lobulasyon, duvar kalınlığı, mural nodül, kalsifikasyon, pankreas kanalıyla bağlantı, kanal genişliği), vasküler yapılarla invazyon, lenf bezi varlığı, komşu veya çevre organ metastazı araştırılmış.

**Endoskopik ultrasonografi eşliğinde kistik lezyondan aspirasyon işlemi:** Aspirasyon işlemi için Lineer EUS (Fujinon 4400 SU-7000-EG-530 UT) cihazı kullanılmış. İşlem öncesi hastaların trombosit değeri, aktive parsiyel tromboplastin

zamani ve protrombin zamani ölçülmüş. Hastalar koagülopati, antikoagulan ve/veya antiagregan kullanımı açısından sorgulanmış. İşlem orta dereceli veya derin sedasyon altında yapılmış. Sedasyon için midazolam ve/veya propofol kullanılmış. İşlem öncesi renkli doppler ultrasonografi ile damarsal yapılar dışlanmış. Aspirasyonu yapılacak hastalara işlemden 30 dakika önce İV yolla antibiyotik verilmiş ve işlem sonrasında oral yolla 3 gün antibiyotik tedavisine devam edilmiş. Aspirasyon işlemi için, genellikle 22 Gy iğne kullanılmış. Ancak duvarı kalın, büyük kistler ve müsinöz karakterdeki kistler için 19 Gy iğne tercih edilmiş. Çoğunlukla kistler içine bir kez girilmiş ve mümkün olduğunca kist kaybolana kadar aspirasyona devam edilmiş. Mural nodül veya duvar kalınlığı olan olgulara, kist sıvısının aspirasyonu sonrası tekrar girilerek, duvardan veya mural nodülden aspirasyon yapılmış. Pankreas kist sıvısı öncelikle sitopatolojik inceleme için ayrılmış. Eğer 1 cc üzerinde sıvı aspire edilmişse bu olgulardan CEA ve CA 19-9 gibi tümör belirteçleri ve amilaz için biyokimya laboratuvarına örnek gönderilmiş.

**Sitopatolojik değerlendirme:** AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Sitoloji laboratuvarında bu konuda deneyimli tek sitopatolog (KC) tarafından yapılmıştır. Pankreas kisti tanısı olan olguların 88 (%54)'ine EUS-İİA uygulanmış ve sitoloji laboratuvarına gönderilmiş. Gönderilen materyal lama yayıldıktan sonra, havada kurutma veya alkol ile fiksasyon teknikleri ile kurutulup, May-Grunwald Giemsa veya Papanicolaou (PAP) ile boyandıktan sonra değerlendirilmiş. Bu çalışmada, BT ve EUS ile konulan tanılar, altın standart olarak kabul edilen EUS-İİA sitopatolojik değerlendirme raporlarındaki tanılar ile karşılaştırılmıştır.

Kist sıvısı analizleri ve serum analizleri AÜTF İbni-Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapılmış. Kist sıvısı analizinde amilaz Beckman Coulter Unicell DxC 800 cihazında enzimatik, CEA ve CA 19-9 Beckman Coulter Unicell DxC 800 cihazında kemilüminesans immünolojik test, CA 72-4 ise Roche E-170 cihazında elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemiyle çalışılmış.

### **3.2 İstatistiksel Analiz**

Hasta kayıtları ve istatistiksel analizler için SPSS v16 for Windows programı kullanıldı. Pankreas kistlerinin tüm özellikleri için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler

uygulandı. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik veriler ise frekans ve yüzdelerle özetlendi. Normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler için, non-parametrik test uygulandı ve  $p < 0.005$  değerı anlamlı kabul edildi. BT ve EUS'un duyarlılık ve seçicilik değerleri ile bu değerlere ilişkin %95 güven aralıkları, sitopatoloji sonuçları altın standart alınarak hesaplandı.

Çalışma için AÜTF Yerel Etik Kurul'undan onay alındı (Etik Kurul Tarihi: 14.04.2014, Karar No:06-258-14).

#### 4. BULGULAR

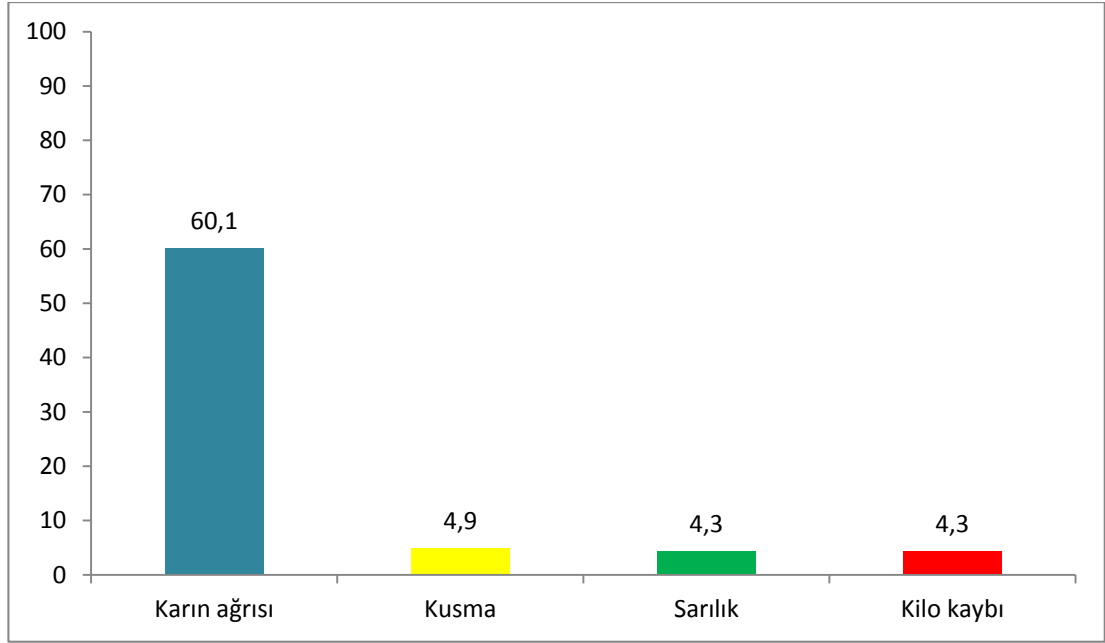
Çalışmaya toplamda 163 hasta alındı. Hastaların % 47,9 (n:78)'u erkek, % 52,1 (n:85)'i kadın ve ortalama yaşları [minimum-maksimum] 61 (10-85) idi. Erkekler için ortalama yaş [minimum-maksimum] 60,5 (11-83), kadınlar için ise [minimum-maksimum] 60,5 (10-85) idi.

Pankreas kisti olan olgular; karın ağrısı, sarılık, hipoglisemi, kusma, kilo kaybı gibi semptomlar ve pankreatit öyküsü açısından geriye dönük kayıtlardan değerlendirildi. Olguların %62,6 (n:102)'sında bu semptomlardan herhangi biri varken; %28,8 (n:47)'i asemptomatikti, %8,6 (n:14)'sında ise, semptom olup olmadığı belirtilmemişti.

En sık görülen semptom %60,1 oranla (n:98) karın ağrısıydı. Takiben kusma %4,9 (n:8), sarılık %4,3 (n:7) ve kilo kaybı %4,3 (n:7) oranlarında saptandı. Akut pankreatit hikayesi hastaların %19 (n:31)'unda, kronik pankreatit hikayesi ise %3,1 (n:5)'inde mevcuttu.

**Tablo 4.1.** Pankreas Kisti Olgularının Özellikleri

Özellik	N	%
<b>Ortalama yaş</b>	61 (10-85)	
<b>Cinsiyet</b>		
• Kadın	85	52,1
• Erkek	78	47,9
<b>Semptom</b>		
• Var	102	62,6
• Yok	47	28,8
• Bilinmiyor	14	8,6
<b>Semptom</b>		
• Ağrı	98	60,1
• Kusma	8	4,9
• Kilo kaybı	7	4,3
• Sarılık	7	4,3
<b>Pankreatit öyküsü</b>	36	22,1
• Akut pankreatit	31	19
• Kronik pankreatit	5	3,1



**Şekil 4.1.** Pankreas Kisti Tespit Edilen Semptomatik Olguların Semptomlarının Yüzde Dağılımı.

#### 4.1 Pankreas Kistlerinin Radyolojik ( Bilgisayarlı Tomografi) Özellikleri

BT'de kistlerin ortalama çapı [minimum-maksimum] 20 mm [3,5 mm-120 mm] olarak saptandı. BT'de; neoplastik kistlerin ortalama çapı [minimum-maksimum] 20 mm [6 mm-75 mm], non-neoplastik kistlerin ortalama çapı [minimum-maksimum] 26 mm [3,5 mm-120mm] olup kist çapı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Olguların % 77,5 (n:117)'inde 1 kist; %5,3 (n:8)'ünde 2 kist; % 3,3 (n:5)'ünde 3 kist; %0,7 (n:1)'sinde 4 kist ve % 10,6 (n:16)'sında multipl kist saptandı.

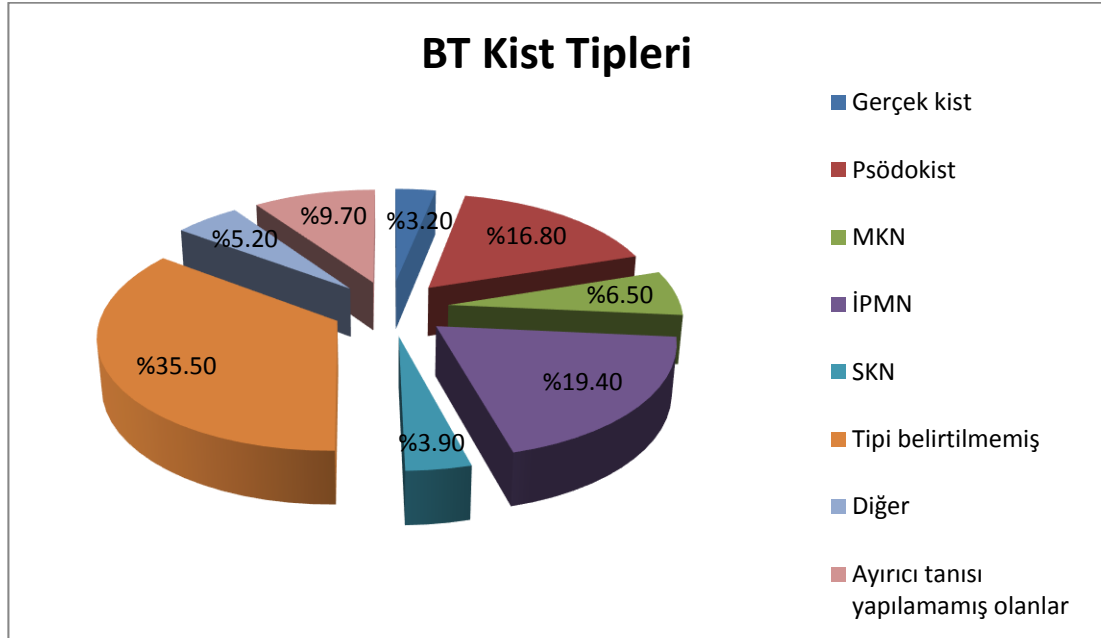
Kistlerin %50 (n:74)'si pankreasın baş kesiminde; % 23,6 (n:35)'si gövde kesiminde; % 12,2 (n:18)'si kuyruk kesiminde, % 9,5 (n:14)'i; gövde ve kuyruk kesiminde; % 4 (n:6)'ü baş ve gövde kesiminde; % 0,7 (n:1)'si baş, kuyruk ve gövde kesiminde idi.

Kistlerin morfolojik özelliklerine bakıldığında; % 22,7 (n:34)'sinde lobülasyon, % 21,3 (n:32)'ünde septasyon, % 4,6 (n:7)'sında kalsifikasyon, % 2,7

(n:4)'sinde mural nodül saptandı. Pankreas kanalı ile bağlantı olguların % 23,3 (n:35)'ünde, pankreas kanalı dilatasyonu ise % 19,9 (n:30)'unda mevcuttu.

BT'de tanı alan pankreas kistlerinin %35,5 (n:54)'i neoplastik, % 23,7 (n:36)'si non-neoplastik , %40 (n:62)'ı tipi belirtilmemiş kist idi.

Pankreas kistleri BT görüntülemesinde morfolojik tanı açısından gerçek kist, psödokist, MKN, İPMN, SKN olmasına göre sınıflandırıldı. Morfolojik tanı olarak; kistlerin % 19,4 (n: 30)'ünün İPMN, % 16,8 (n: 26)'inin psödokist, % 6,5 (n:10)'ünün MKN, %3,9 (n:6)'unun SKN, % 3,2 (n: 5)'sinin gerçek kist olduğu raporlanırken, % 35,5 (n:55)'inin morfolojik bulgulara göre tanısal tarifi yapılmamıştı. Ayrıca olguların %9,7 (n:15)'sinde en az iki morfolojik tanı mevcuttu. Diğer grup adı altında %5,2 (n:8) olgu sınıflandırıldı. Bu grupta pankreas kanal dilatasyonu, hematoma, apse gibi tanıları rapor edilmişti (Şekil 4.1.1). En az iki morfolojik tanısı olan bu 15 olgudan 1'inin gerçek kist ile İPMN; 4'ünün psödokist ile MKN; 1'inin psödokist ile İPMN; 1'inin psödokist, MKN ve SKN; 3'ünün MKN ile İPMN; 4'ünün İPMN ile SKN; 1'inin MKN ile SKN arasında ayırıcı tanısı yapılamamıştı. Diğer grubundaki 8 olgu; pankreas kanal dilatasyonu, hematoma, apse tespit edilen olgulardan oluşmaktaydı.



**Şekil 4.1.1** Bilgisayarlı Tomografi ile Tespit Edilen Pankreas Kist Tiplerinin Dağılımı

## 4.2 Pankreas Kistlerinin Endoskopik Ultrasonografik Özellikleri

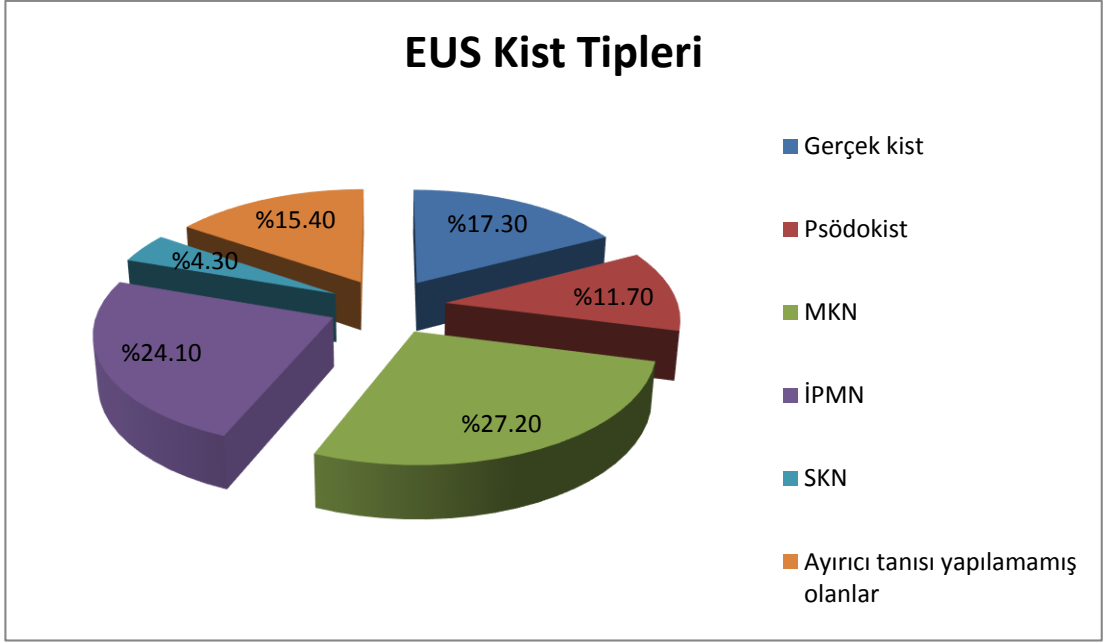
EUS'ta saptanan kistlerin ortalama çapı [minimum-maksimum] 20 mm [3 mm-140 mm] idi. EUS'ta neoplastik kistlerin ortalama çapı [minimum-maksimum] 23mm [5 mm-80 mm] olarak saptandı, non-neoplastik olanların ortalama çapı [minimum-maksimum] 12 mm [3 mm-140mm] bulundu. Kist çapı grupları arasında anlamlı olarak farklıydı (p=0,004).

Olguların %84,6 (n:137)'sında 1 kist, % 9,9 (n:16)'unda 2 kist, % 2,5 (n:4)'inde 3 kist, % 2,5 (n:4)'inde multipl kist (>5 kist), % 0,6 (n:1)'sında 5 kist, saptandı. EUS'ta saptanan kistlerin %50,6 (n:82)'si baş kesiminde, %28,4 (n:46)'ü gövde kesiminde, %6,8 (n:11)'i kuyruk kesiminde, %7,4 (n:12)'ü gövde ve kuyruk kesiminde, % 4,9 (n:8)'u baş ve gövde kesiminde, % 1,8 (n:3)'i baş, kuyruk ve gövde kesiminde idi.

Kistlerin morfolojik özelliklerine bakıldığında; %16 (n:26)'sında lobülasyon, % 36,2 (n:59)'sinde septasyon, % 3,1 (n:5)'inde kalsifikasyon, % 17,2 (n:28)'sinde mural nodül saptandı. % 32,7 (n:54)'sinde pankreas kanalı ile bağlantı, % 26,4 (n:43)'ünde ise pankreas kanalı dilatasyonu mevcuttu. EUS'ta olguların %12,9 (n:21)'unda kist duvarı kalınlaşması izlendi.

EUS'ta tanı alan kistlerin % 65 (n:106)'i neoplastik, % 30,7 (n:50)'si non-neoplastik, % 4,3 (n:7)'ü tipi belirtilmemiş kist idi.

Pankreas kistleri EUS görüntülemesinde morfolojik tanı açısından; gerçek kist, psödokist, MKN, İPMN, SKN olmasına göre sınıflandırıldı. Morfolojik tanı olarak, kistlerin % 27,2 (n: 44)'sinin MKN, % 24,1 (n: 39)'inin İPMN, % 17,3 (n:28)'inin gerçek kist, %11,7 (n:19)'sinin psödokist, %4,3 (n:7)'ünün SKN olduğu raporlanırken; % 15,4 (n:25)'inin iki ayrı morfolojik tanısı mevcuttu (Şekil 4.2.1.). Bu 25 olgunun tanıları şu şekildeydi: 11'inin psödokist + İPMN; 5'inin MKN +SKN; 4'ünün gerçek kist + psödokist; 1'inin gerçek kist +MKN; 2'sinin MKN + psödokist; 2'sinin İPMN + MKN arasında ayırıcı tanısı yapılamadı.



**Şekil 4.2.1.** Endoskopik Ultrasonografi ile Tespit Edilen Pankreas Kist Tiplerinin Dağılımı

**Tablo 4.2.** Kistlerin Bilgisayarlı Tomografi ve Endoskopik Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması

Kist varlığı	Bilgisayarlı Tomografi		Endoskopik Ultrasonografi	
	n	%	n	%
<b>Ortanca Kist çapı (mm)</b>	20 (3,5-120)		20 (3-140)	
<b>Kist lokalizasyonu</b>				
• Baş	74	50	82	50,6
• Gövde	35	23,6	46	28,4
• Kuyruk	18	12,2	11	6,8
• Gövde+kuyruk	14	9,5	12	7,4
• Baş+gövde	6	4	8	4,9
• Baş+gövde+kuyruk	1	0,7	3	1,8
<b>Kistin morfolojik tanısı</b>				
• Gerçek kist	5	3,2	28	17,3
• Psödokist	26	16,8	19	11,7
• MKN	10	6,5	44	27,2
• İPMN	30	19,4	39	24,1
• SKN	6	3,9	7	4,3
• Ayırıcı tanısı yapılamamış	15	9,7	25	15,4
• Diğer	8	5,2		
• Tipi belirtilmemiş	55	35,5		
<b>Kistin makroskopik özellikleri</b>				
• Septasyon	32	21,3	59	36,2
• Lobülasyon	34	22,7	26	16
• Mural nodül	4	2,7	28	17,2
• Kalsifikasyon	7	4,6	5	3,1
• Pankreas kanalı ile bağlantı	35	23,3	53	32,7
• Pankreas kanalında dilatasyon	30	19,9	43	26,4
• Kist duvarında kalınlaşma	-	-	21	12,9

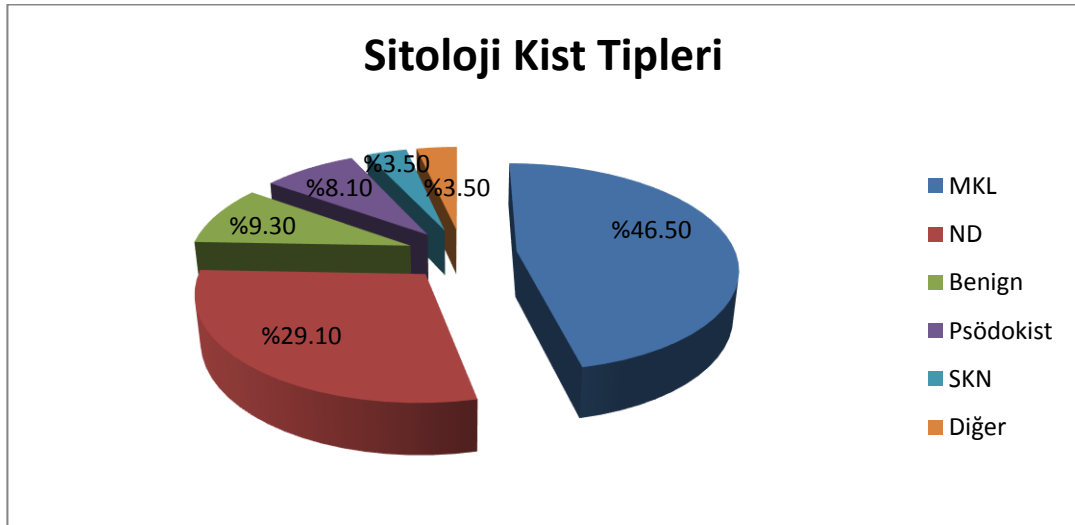
### 4.3. Pankreas Kistlerinin Sitopatolojik Özellikleri

Pankreas kisti tanısı olan 163 hastanın 88 (%54)'üne EUS-İİA uygulanmış. EUS-İİA yapılan olguların % 87,9'una 1 pass, % 10,6'sına 2 pass, % 1,5'ine 3 pass yapılmıştı.

EUS-İİA yapılmış olan 88 olgunun 86'sının sitopatoloji raporuna ulaşılabilmektedir ve bu 86 olgunun %52,3 (n:45)'ü neoplastik, %18,6 (n:16)'sı non-neoplastik olup, %29,1 (n:25)'inin ise alt grup analizi yapılamamıştır.

Kistlerin % 46,5 (n:40)'i müsinöz kistik lezyon (MKL), %29,1 (n:25)'i nondiagnostik, % 9,3 (n:8)'ü benign sitoloji, %8,1 (n:7)'i psödokist, %3,5 (n:3)'i SKN ve %3,5 (n:3)'i diğer grup olarak değerlendirildi. Klinik ve radyolojik özellikler göz önünde tutularak; sitopatolojik olarak MKL saptanan 40 olgunun 20'si MKN, 10'u İPMN lehine değerlendirilmiş olup 10'unun ise MKN ile İPMN arasında ayırıcı tanısı yapılamamıştır.

Benign sitoloji olarak tespit edilen 8 olguda fibrozis, normal pankreatik duktus gözlenmiş olup 1 olguda otoimmün pankreatit saptanmıştır. Diğer grup olarak adlandırılan grupta ise 2 adenokanser olgusu ve 1 dublikasyon kisti olgusu yer almaktadır. Non-diagnostik olduğu düşünülen, benign sitolojik özellikte olup, özgün tanı konulamayan ve MKL saptanıp İPMN/MKN ayırıcı tanısı yapılamamış olan preparatlar tekrar değerlendirmeye alınmıştır.



**Şekil 4.3.1** Sitopatolojik Değerlendirmede Pankreas Kist Tiplerinin Dağılımı

#### 4.4. Bilgisayarlı Tomografi ve Endoskopik Ultrasonografi ile Belirlenen Kist Özelliklerinin Sitopatolojik Değerlendirme ile Karşılaştırılması

Sitopatolojik değerlendirmede, BT'de ve EUS'ta neoplastik ya da non-neoplastik olarak belirtilemeyen olgular dışlanarak karşılaştırma yapılmıştır.

Sitopatoloji tarafından tanımlanmış 28 neoplastik olgunun 23 (%82,1)'ü BT'de neoplastik olarak, 13 non-neoplastik olgunun ise 9 (%69,2)'u non-neoplastik olarak raporlanmıştır. BT ile tanımlanmış 27 neoplastik olgunun 23 (85,2)'ü sitopatoloji tarafından neoplastik olarak, 14 non-neoplastik olgunun ise 9 (64,3)'u sitopatoloji tarafından non-neoplastik olarak raporlanmıştır.

EUS'ta ise; sitopatoloji tarafından tanımlanmış 45 neoplastik olgunun 44 (%97,8)'ü neoplastik olarak, 14 non-neoplastik olgunun ise 8 (%57,1)'i non-neoplastik olarak raporlanmıştır. EUS ile tanımlanmış 50 neoplastik olgunun 44 (%88)'ü sitopatoloji tarafından neoplastik olarak, 9 non-neoplastik olgunun ise 8 (%88,9)'i sitopatoloji tarafından non-neoplastik olarak raporlanmıştır.

**Tablo 4.4.1.** Bilgisayarlı Tomografi ile Sitopatolojik Tanının Neoplastik Kist Ayrımındaki Karşılaştırması

		Sitopatolojik Tanı	
		Neoplastik	Non-neoplastik
BT'de Tanı	Neoplastik	23	4
	Non-neoplastik	5	9

**Tablo 4.4.2.** Endoskopik Ultrasonografi ile Sitopatolojik Tanının Neoplastik Kist Ayrımındaki Karşılaştırması

		Sitopatolojik Tanı	
		Neoplastik	Non-neoplastik
EUS Tanı	Neoplastik	44	6
	Non-neoplastik	1	8

BT'nin neoplastik ve non-neoplastik kist ayrımındaki duyarlılığı %82,1 (güven aralığı: %64,4-%92,1) seçiciliği ise %69,2 (güven aralığı: %42,4-%87,3)'dir. EUS'un neoplastik ve non-neoplastik kist ayrımındaki duyarlılığı %97,8 (güven aralığı: %88,4-%99,4) seçiciliği ise %57,1 (güven aralığı: %32,6-%78,6)'dir.

BT'nin neoplastik kist ayrımındaki tanısal doğruluk oranı %56 iken, EUS'un tanısal doğruluk oranı %74,6'dır.

**Tablo 4.4.3.** Bilgisayarlı Tomografi ile Sitopatolojik Tanının Müsinöz Kist Ayrımındaki Karşılaştırması

		<b>Sitopatolojik Tanı</b>	
		Müsinöz kist	Non-müsinöz kist
<b>BT Tanı</b>	Müsinöz kist	17	2
	Non-müsinöz kist	1	1

**Tablo 4.4.4.** Endoskopik Ultrasonografi ile Sitopatolojik Tanının Müsinöz Kist Ayrımındaki Karşılaştırması

		<b>Sitopatolojik Tanı</b>	
		Müsinöz kist	Non-müsinöz kist
<b>EUS Tanı</b>	Müsinöz kist	32	2
	Non-müsinöz kist	1	1

BT'nin müsinöz ve non-müsinöz kist ayrımındaki duyarlılığı %94,4 (güven aralığı: %74,2-%99) iken, seçiciliği %33,3 (güven aralığı: %6,2-%79,2) saptanmıştır. EUS'un müsinöz ve non-müsinöz kist ayrımındaki duyarlılığı %97 (güven aralığı: %84,7-%99,5) iken, seçiciliği %33,3 (güven aralığı: %6,2-%79,2).

BT'nin müsinöz kist ayrımındaki tanısal doğruluk oranı %85,7 iken, EUS'un tanısal doğruluk oranı %91,7'dir.

BT ve EUS ile belirlenen kist özelliklerinin sitopatolojik değerlendirme ile karşılaştırılması Tablo 4.4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4.4.5.** Bilgisayarlı Tomografi ve Endoskopik Ultrasonografinin Neoplastik/Non-Neoplastik ve Müsinöz/non-müsinöz Kist Ayrımında Tanısal Özellikleri

	BT			EUS		
	Duyarlılık	Seçicilik	Tanısal doğruluk	Duyarlılık	Seçicilik	Tanısal doğruluk
Neoplastik/non-neoplastik kist	%84,1	%69,2	%56	%97,8	%57,1	%74,6
Müsinöz/non-müsinöz kist	%94,4	%33,3	%85,7	%97	%33,3	%91,7

#### 4.5. Pankreas Kist Sıvısının Laboratuvar Özellikleri

Pankreas kist sıvısında bakılan amilaz, CEA, CA 19/9 ve CA 72/4 ortanca değerleri sırasıyla; 187 uI/L [1 uI/L-277767 uI/L], 41,4 ng/mL.[0,04 ng/mL-1123 ng/mL], 1902 u/mL.[0,80 u/mL-2083 u/mL] ve 2,28 u/mL [0,20 u/mL-300 u/mL] saptandı.

Neoplastik kistlerin amilaz ortanca değeri 234 uI/L [1 uI/L-277767 uI/L], CEA ortanca değeri 78,1 ng/mL.[0,16 ng/mL-1031 ng/mL], CA 19-9 ortanca değeri 1564 u/mL.[0,8 u/mL-2083 u/mL] ve CA 72-4 ortanca değeri 3,14 u/mL [0,20 u/mL-300 u/mL] olarak; non-neoplastik olguların ise sırasıyla 14915 uI/L [108 uI/L-31154 uI/L], 1,7 ng/mL.[0,8 ng/mL-304,64 ng/mL], 1927,5 u/mL.[20 u/mL-1998 u/mL] ve 1,43 u/mL [0,69 u/mL-13,45 u/mL] olarak hesaplandı. Neoplastik ve non-neoplastik kist sıvısında amilaz, CEA, CA 19-9, CA72-4 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda; CEA'nın, MKL'yi non-müsinöz kistik lezyonlardan ayırt etmede sınır değer  $\geq 192$ ng/mL kabul edildiğinde, CEA'nın MKL ayrımındaki duyarlılığı %42,1, seçiciliği ise %100 saptanmıştır. CEA'nın aynı sınır değer için, neoplastik non-neoplastik kist ayrımındaki duyarlılığı %41,7 iken, seçiciliği ise %80 saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda belirtildiği gibi, CEA için  $\geq 110$  ng/mL sınır değer olarak kabul edildiğinde, CEA'nın MKL'yi non-MKL'den ayrımındaki duyarlılığı %47,4,

seçiciliği ise %75 bulunmuştur. CEA'nın aynı sınır değeri için, neoplastik non-neoplastik kist ayırımındaki duyarlılığı %45,8 iken, seçiciliği ise %75 saptanmıştır.

MKL'nin psödokistten ayırımında amilaz seviyesi  $\leq 250$  uI/L sınır değeri olarak kabul edildiğinde, amilazın MKL ayırımındaki duyarlılığı %55,5, seçiciliği ise %100 saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Pankreas kistleri, son yıllarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yoğun kullanımı ile birlikte artan sıklıkta tespit edilmektedir. Pankreas kistlerinin alt tiplerinden bazılarının malign potansiyele sahip olması, pankreas kistlerinin teşhis edilmesinin ve tedavisinin önemini arttırmaktadır. Panreas kistlerinin klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri, altta yatan maligniteye işaret edebilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, pankreas kistlerinin %60-67'sinin kadınlarda ve ileri yaşta görüldüğü ortaya konmuştur [71, 82, 94, 113]. Bu çalışmada, pankreas kistlerinin % 52,1'ini kadın hastalar oluşturmaktaydı ve hastaların ortanca yaşı 61 saptandı.

Çalışmamızda 163 pankreas kist hastasının %62.6'sı semptomatik iken; %28,8'i diğer nedenlerle yapılan radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen saptanmıştır. En sık görülen semptom %60,1 ile karın ağrısı idi. Fernandez Castillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 212 olgunun 134'ü (%63) semptomatik saptanmıştır [10]. Attasaranya ve arkadaşlarının ve yaptığı başka bir çalışmada, Fernandez ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak hastaların yaklaşık 2/3'ünün semptomatik olduğu ve en sık görülen semptomun ise karın ağrısı olduğu bildirilmiş [10, 94].

Literatürde ilk yayınlarda, pankreas kistlerinin %85'i psödokist, yaklaşık %15 kadarı neoplastik kist olarak rapor edilirken; son yıllarda pankreasta tanımlanan kistlerin yaklaşık %60'ının müsin salgılayan neoplaziler (MKN ve İPMN), %30'unun benign karakterli non-neoplastik kistler, %5'inin SKN, %2'sinin kistik NET ve %3'ünün psödokist olduğu gösterilmiştir [10, 11]. Çalışmamızda, kistlerin BT raporlarına göre, kistlerin yaklaşık 1/3'ünün tipi hakkında bilgi verilmez iken, morfolojik özelliklerine göre %25,9'unun MKL olabileceği rapor edilmişti. EUS bulgularına göre ise kistlerin %51,3'ünün makroskopik görünümüne göre MKL olabileceği yorumu yapılmıştı. Sitopatolojik değerlendirme sonucuna göre ise, en sık MKL tespit edilmiştir (%46,5). Literatüre göre MKL oranının daha az saptanmasının nedeni, sitopatoloji sonucu non-diagnostik (%29.1) rapor edilen grubun oranının beklenenden daha yüksek olması gibi görünmektedir.

Bizim serimizde BT'de ve EUS'ta saptanan kistlerin ortanca çapı 20 mm saptandı. EUS sonuçlarına göre, neoplastik olan kistlerin çapları non-neoplastik kistlerden anlamlı olarak daha büyük idi. Çalışmamızda EUS'un, malign potansiyeli olan neoplastik kistlerin, benign karakterli non-neoplastik kistlere oranla daha büyük çaplı kistler olduğuna işaret ettiğini saptadık. Literatürde de kist çapları ile malignite arasındaki ilişki araştırılmış ve kistin büyük olması ile malignite riskinin arttığı gösterilmiştir. Kist çapı 3-5 cm arasında ise malignite oranı %15 iken, kist çapı >5cm ise malignite oranı %30'dan fazladır [22]. Spinelli ve arkadaşlarının çalışmasında ise, kist çapı ile malignite arasında bağlantı gösterilememiştir. Onlara göre, kist boyutunun küçük olması malign olmadığı anlamına gelmemektedir [2]. Başka bir çalışmada 2 cm ve daha küçük boyutlu lezyonların %20'sinin malign ve %45'inin de malign potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir [10].

Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pankreatik kistlerin %63'ü pankreas başında, Fernandez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise % 40'ı pankreas başında görülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak, BT'de ve EUS'ta pankreas kistleri en fazla pankreas başında saptanmıştır.

Çalışmamızda, BT'nin neoplastik/non-neoplastik kist ayırımındaki duyarlılığı ve seçiciliği sırasıyla %82,1 ve %69,2; neoplastik kist ayırımında tanısal doğruluk oranı ise %56 bulunmuştur. Literatürde de, BT'nin tanısal doğruluk oranı çok değişkenlik göstermektedir. Johnson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BT'nin tanısal doğruluk oranı SKN ve MKN için %93-95 olarak saptanmıştır [55]. Curry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, BT 'nin tanısal doğruluk oranı %23-41 olarak saptanmıştır [57]. Bu da BT'nin neoplastik kistlerde yanlış yorumlama oranının çok yüksek olduğunu düşündürmektedir.

BT'ye benzer şekilde EUS'un da tanısal doğruluk oranında literatürde değişkenlik mevcuttur. Koito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, EUS'un tanısal doğruluk oranı %92-96 iken [56], Brugge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %51 olarak gösterilmiştir [71]. EUS'un; solid komponenti, pankreas kanalı anormalliklerini ve septasyonu değerlendirmede yetersiz, SKN değerlendirilmesinde orta derecede iyi, neoplastik non-neoplastik lezyon ayırımında da yetersiz olduğu gösterilmiştir [56]. Bu çalışmada ise, EUS'un neoplastik kist ayırımındaki tanısal doğruluk oranı %74,6, müsinöz kist ayırımındaki tanısal doğruluk oranı ise %91.7

bulunmuştur. EUS'un hem neoplastik, hem müsinöz kist ayrımındaki tanısal doğruluk oranı BT'den yüksek saptanmıştır (BT'nin neoplastik kist ayrımındaki tanısal doğruluk oranı %56, müsinöz kist ayrımındaki tanısal doğruluk oranı %85.7). Ayrıca, EUS'un neoplastik/non-neoplastik kist ayrımındaki duyarlılığı ve seçiciliği sırasıyla %97,8 ve %57,1 olarak saptanmıştır ve EUS'un duyarlılığının da BT'den belirgin olarak daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Sitopatolojinin tek başına duyarlılığının kısıtlı olması nedeniyle tanıya destek olması için pankreas kist sıvısında amilaz, lipaz ve karsinoembriyonik antijen (CEA) ve CA 19-9 gibi tümör belirteçlerine bakılmaktadır. Ancak, biyokimyasal analizlerin duyarlılık ve seçiciliklerinin bildirilen geniş aralığı nedeni ile yorum yapmak zorlaşmaktadır [3, 81, 92]. Literatürde, pankreas kist sıvısının biyokimyasal analizinin kistlerin tiplerini belirlemede duyarlılık ve seçiciliğinin düşük olduğu Khalid ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [6]. Buna karşın iki farklı çalışmada; (Frossard ve arkadaşlarının çalışmasında ve Brugge ve arkadaşlarının çalışmasında) kist sıvısında CEA'nın eşik değeri <5 ng/ml alındığında diğer kistleri müsinöz kistlerden ayırt etmede duyarlılık ve seçiciliği sırasıyla %100 ve %86 saptanmıştır [71, 81].

Bu çalışmada pankreas kist sıvısında amilaz, CEA, CA19-9, CA72-4 bakılmıştır. Non-neoplastik ve neoplastik kist sıvısında amilaz, CEA, CA19-9, CA72-4 ortalama değerleri arasında fark gösterilememiştir. Bu durumun, örneklem büyüklüğünün yetersiz oluşuna bağlı olduğu düşünülebilir ancak benzer şekilde, malign neoplaziler en yüksek CEA seviyesine sahip olma eğiliminde olmakla birlikte, literatürde de CEA seviyesi ile malignite arasında direkt bir ilişki bildirilememiştir [71, 93]. Çalışmamızda, CEA düzeyinin  $\geq 192$  ng/mL sınır değeri için neoplastik kist ayrımındaki duyarlılığı %41,7 iken, seçiciliği ise %80 saptanmıştır. Bu sonuçlar CEA'nın neoplastik kist ayrımında da güvenilir olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte CEA düzeyi  $\geq 192$  ng/mL sınır değer olarak kabul edildiğinde, MKL'nin diğer kistlerden ayrımındaki duyarlılığı %42,1, seçiciliği ise %100 saptanmıştır. Literatürdekine benzer şekilde yüksek seçicilik oranı dikkat çekicidir ve bu yüksek seviyeler kistin müsinöz olması ile ilişkilidir [3, 71, 93].

Psödokist ve ana kanal İPMN'de kist sıvısının amilaz düzeyi yüksektir. Bu çalışmada, amilaz için  $\leq 250$  u/L sınır değer kabul edildiğinde, amilazın MKL'yi

psödokistten ayırımındaki duyarlılığı %55,5 seçiciliği ise %100 saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda, kist amilaz düzeyinin aynı sınır değer için SKN, MKN ve müsinöz kistik adenokanseri ayırt etmede duyarlılığının %44, seçiciliğinin ise %98 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda duyarlılığın düşük olmasının nedeni olarak olgu sayısının azlığı düşünülmüştür [6].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Altın standart olarak sitopatolojinin kabul edilmesi, retrospektif bir çalışma olması ve olgu sayısının az olması bunlardan bazılarıdır. Yapılan çalışmalarda, sitopatoloji ile değişik kistik lezyonların teşhisinin doğruluğu %54-%97' arasında değişmektedir.[3, 67, 83-86]. Sitopatoloji yerine, ileri dönemde yapılacak olan çalışmalarda rezeksiyon yapılan cerrahi hastalarının histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi; EUS ve BT'nin duyarlılık, seçicilik ve tanısal doğruluk oranlarını değerlendirmek açısından daha uygun olacaktır. Çalışmamızda 163 kist hastasının sadece %7.4 (n:12)'üne cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır.

Sonuç olarak;

- 1) Pankreas kistlerinin yaklaşık 2/3'ü tanı anında semptomatiktir.
- 2) Neoplastik kistlerle non-neoplastik kistlerin ayırımında EUS'un duyarlılığının BT'den yüksek olduğu dikkati çekmiştir.
- 3) EUS, BT'ye göre kistin septasyon gösterip göstermediğini, mural nodül varlığını, kistin pankreatik kanal ile bağlantısını, kist duvarında kalınlaşma olup olmadığını ve pankreas kanalında dilatasyon varlığını daha iyi göstermiştir.
- 4) Sitopatolojik inceleme yapılan olguların yarısından fazlası neoplastik kist karakterinde olup, en sık müsinöz kistik lezyon özelliğini taşımaktadır.
- 5) Görüntüleme yöntemleriyle neoplastik karakterde olduğu düşünülen kistlere EUS-İİA işlemi yapılmalıdır.

## 6. ÖZET

### PANKREAS KİSTLERİNİN KLİNİK, BİYOKİMYASAL, RADYOLOJİK ve ENDOSONOĞRAFİK ÖZELLİKLERİ

**Giriş ve Amaç:** Pankreas kistlerinin teşhis sıklığı, günümüzde görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı nedeni ile giderek artmaktadır. Rastlantısal olarak saptanan kistlerin yaklaşık yarısından fazlası (%60) müsin salgılayan neoplazi (MKN ve İPMN) karakterlidir.

Çalışmamızın amacı; pankreas kistlerinin klinik, laboratuvar, radyolojik ve endosonografik özelliklerini belirlemektir. Ayrıca sitopatolojik olarak neoplastik ve non-neoplastik kist tanısı konulan olgularda neoplastik ve non-neoplastik kist ayrımında endoskopik ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin başarısını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya radyolojik görüntülemelerle ( bilgisayarlı tomografi) pankreas kisti tanısı alan 163 pankreas kist hastası alınmıştır. Bu hastaların BT raporları ve EUS raporları retrospektif olarak değerlendirilmiştir ve saptanan kistin boyutu, yerleşim yeri, sayısı, morfolojik özellikleri (septasyon, lobülasyon, duvar kalınlığı, mural nodül, kalsifikasyon, pankreas kanalıyla bağlantı, kanal genişliği) karşılaştırılmıştır. Ayrıca EUS eşliğinde aspirasyon yapılan kistlerin sitopatoloji, biyokimya ( amilaz, CEA, CA 19/9) sonuçları incelenmiştir. Sitopatolojik olarak neoplastik ve non neoplastik kist yorumu yapılan hastaların EUS ve BT tanıları karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplamda 163 hasta alındı. Hastaların % 47,9 (n:78)'u erkek, % 52,1 (n:85)'i kadın ve ortanca yaşları [minimum-maksimum] 61 (10-85) idi. Olguların %62,6 (n:102) sı semptomatikti ve en sık görülen semptom karın ağrısıydı.

Radyolojik görüntülemelerde kistlerin ortanca çapı 20 mm [3,5 -120] saptandı ve kistlerin %50 'si pankreas başı yerleşimliydi. Pankreas kistlerinin BT görüntülemesinde morfolojik tanı olarak % 19,4 (n: 30)'ünün İPMN, % 16,8 (n: 26)'inin psödokist, % 6,5 (n:10)'ünün MKN, %3,9 (n:6)'unun SKN, % 3,2 (n: 5)'sinin gerçek kist olduğu raporlanırken; % 35,5 (n:55)'inin morfolojik bulgulara

göre tanısal tarifi yapılmamıştı. BT'de tanı alan kistlerin %35,5 (n:54)'i neoplastik, % 23,7 (n:36)'si non-neoplastik , %40 (n:62)'ı tipi belirtilmemiş kist idi.

Endosonografik incelemede kistler benzer şeklide baş yerleşimliydi. Pankreas kistleri EUS görüntülemesinde morfolojik tanı olarak kistlerin % 27,2 (n: 44)'sinin MKN, % 24,1 (n: 39)'inin İPMN, % 17,3 (n:28)'inin gerçek kist, %11,7 (n:19)'sinin psödokist, %4,3 (n:7)'ünün SKN olduğu raporlanırken; % 15,4 (n:25)'inin iki ayrı morfolojik tanısı mevcuttu. Pankreas kisti tanısı olan 163 hastanın 88 (%54)'ine EUS-İİA uygulanmıştı. Sitopatoloji raporuna ulaşılan 86 olgunun %52,3 (n:45)'ü neoplastik, %18,6 (n:16)'sı non-neoplastikti , %29,1 (n:25)'inin ise alt grup analizi yapılamamıştı. Neoplastik kistlerin en sık saptananı ise müsinöz karakterdeki kistlerdi. Sitopatolojik inceleme baz alınarak yapılan analizde BT'nin neoplastik kist ayırımındaki tanısal doğruluk oranı %56, EUS'un tanısal doğruluk oranı ise %74,6 saptandı.

**Sonuç:** Neoplastik kistlerle non-neoplastik kistlerin ayırımında endoskopik ultrasonografinin duyarlılığının bilgisayarlı tomografiden yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Endoskopik ultrasonografi bilgisayarlı tomografiye göre kistin septasyon gösterip göstermediğini, mural nodül varlığını, kistin pankreatik kanal ile bağlantısını, kist duvarında kalınlaşma olup olmadığını ve pankreas kanalında dilatasyon varlığını daha iyi göstermiştir. Sitopatolojik inceleme yapılan olguların yarısından fazlası neoplastik kistik karakterinde olup en sık müsinöz kistik lezyon özelliğini taşımaktadır. Görüntüleme yöntemleriyle neoplastik karakterde olduğu düşünülen kistlere endoskopik ultrasonografi eşliğinde aspirasyon işlemi yapılmalıdır. Sitopatoloji yerine histopatolojinin altın standart olarak kabul edildiği ve daha kapsamlı prospektif çalışmalar da EUS ve BT'nin duyarlılık, seçicilik ve tanısal doğruluk oranlarını değerlendirmek açısından daha uygun olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** endoskopik ultrasonografi, pankreas kistleri, ince iğne aspirasyonu

## 7. SUMMARY

### CLINICAL, BIOCHEMICAL, RADIOLOGICAL AND ENDOSONOGRAPHIC FEATURES OF PANCREATIC CYSTS

**Objective and Aim:** Due to the frequent use of scanning methods today, the diagnosis frequency of pancreatic cysts is increasing. More than a half (60%) of the pancreas cysts detected coincidentally have been shown to have a mucinous cystic lesion (mucinous cystic neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasia).

The aim of our study is to determine the clinical, laboratory, biochemical, radiological and endosonographic features of pancreatic cysts, furthermore, to assess the success of the endosonography (EUS) and computed tomography (CT) in the distinction of the neoplastic and non-neoplastic cyst in cases where the neoplastic and non-neoplastic cyst is diagnosed cytopathologically.

**Patients and Methods:** 163 pancreatic cyst patients that have been diagnosed with pancreas cyst via radiological screening (CT) have been included in the study. CT and EUS reports of these patients have been assessed retrospectively and the size, the location, the number, the morphological features (septation, lobulation, the wall thickness, mural nodul, calcification, the connection with the pancreas channel, dilatation of the channel) have been compared. Furthermore, the cythology, biochemical results (amilaz, CEA, Ca 19/9) of the cysts that are put subject to the aspiration accompanied with EUS were assessed. The EUS and CT diagnosis of the patients which are subject to a cythological comment of neoplastic and non-neoplastic cysts have been compared.

**Results:** In total 163 patients have been included in the study. 47.9 % (n:78) of the patients were male, 52.1 % (n:85) of the patients were female and median age [minimum-maximum] was 61 (10-85). 62.6 % (n:102) of the cases were symptomatic and the most frequent symptom was abdominal pain.

The mean size of the cysts in radiological scanning was 20 mm [3,5 -120] and 50% of the cysts were located in the head of the pancreas. In CT scanning of the pancreas cysts, 19.4 % (n: 30) of the cysts have been reported morphologically diagnostic as intraductal papillary mucinous cystic neoplasia (IPMN), 16.8 % (n: 26)

as pseudocyst, 6,5 % (n:10) as mucinous cystic neoplasia (MCN), 3.9 % (n:6) as serous cystic neoplasia (SCN), 3.2% (n: 5) as true cyst whereas 35.5 %(n:55) of the cysts have not been diagnostically defined as per the morphological findings. The 35,5 % (n:54) of the cysts diagnosed in BT were neoplastic, 23.7 % (n:36) of them were non-neoplastic , the type of 40 % (n:62) of the cysts was unstated.

The cysts on EUS were similarly head-located. On EUS, 27.2 % (n: 44) of the cysts have been reported morphologically diagnostically as MCN, 24.1 % (n: 39) as IPMN, 17.3 % (n:28) as true cyst, 11.7 % (n:19) as pseudocyst, 4,3 % (n:7) as SCN whereas 15.4 % (n:25) of them had two different morphological diagnosis. 88 (%54) out of 163 patients with pancreatic cyst diagnosis had been subject to EUS-İİA. 86 cases 52.3 % (n:45) of those with the cythological report been reached were neoplastic, 18.6 %(n:16) were non-neoplastic , 29.1 % (n:25) were lacking the subgroup analysis. The most detected of the neoplastic cysts was the one with musinous character. The accuracy of the diagnosis based on the cythological examination of CT in the distinction of the neoplastic cyst has been found as 56% whereas the same for EUS was 74,6%.

**Conclusion:** The sensitivity of the endoscopic ultrasonography in the distinction between the neoplastic and non-neoplastic cysts is found to be higher than that of the CT EUS shows more clearly whether the cyst has septation, the existence of mural nodul, the connection of the cyst with the pancreatic channel, whether there is a thickness in the cyst wall and the existence of dilatation in the pancreas channel than the CT. More than half of the cases subject to the cythology are of neoplastic cystic character and show most frequently mucinous cystic lesion particularity. The cysts assumed to be of neoplastic character via radiological screening, should be subject to an aspiration accompanied with EUS. The studies where histopathology is accepted instead of cythopathology as gold standard and more prospective studies would be more appropriate in assessing the sensitivitiy, specifity and diagnostic accuracy of EUS and CT.

**Key words:** endoscopic ultrasonography, pancreas cysts, fine-needle aspiration

## 8. 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. *Gastrointest Endosc*, 2005. 61(3): p. 363-70.
2. Spinelli, K.S., et al., Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg*, 2004. 239(5): p. 651-7; discussion 657-9.
3. Brugge, W.R., et al., Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*, 2004. 351(12): p. 1218-26.
4. Assifi, M.M., et al., Non-neoplastic epithelial cysts of the pancreas: a rare, benign entity. *J Gastrointest Surg*, 2014. 18(3): p. 523-31.
5. Volkan Adsay, N., Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol*, 2007. 20 Suppl 1: p. S71-93.
6. Khalid, A. and W. Brugge, ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(10): p. 2339-49.
7. Vyas, S., et al., Cystic lesions of the pancreas: current trends in approach and management. *Postgrad Med J*, 2011. 87(1025): p. 207-14.
8. Laffan, T.A., et al., Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191(3): p. 802-7.
9. 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.
10. Fernandez-del Castillo, C., et al., Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg*, 2003. 138(4): p. 427-3; discussion 433-4.
11. Garcea, G., et al., Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology*, 2008. 8(3): p. 236-51.
12. 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.

13. Fick, G.M., et al., Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 1995. 5(12): p. 2048-56.
14. Malka, D., et al., Chronic obstructive pancreatitis due to a pancreatic cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Gut*, 1998. 42(1): p. 131-4.
15. Aaltonen LA, H.S.E., World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. 2000.
16. Zamboni G, K.G., Hruban RH, et, al., Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. 2000.
17. Kosmahl, M., et al., Mucinous nonneoplastic cyst of the pancreas: a novel nonneoplastic cystic change? *Mod Pathol*, 2002. 15(2): p. 154-8.
18. Ramsden, K.L. and J. Newman, Lymphoepithelial cyst of the pancreas. *Histopathology*, 1991. 18(3): p. 267-8.
19. Banks, P.A., et al., Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013. 62(1): p. 102-11.
20. 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.
21. Wu, B.U., et al., Prediction of malignancy in cystic neoplasms of the pancreas: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*, 2014. 109(1): p. 121-9; quiz 130.
22. Grobmyer, S.R., et al., Is there an indication for initial conservative management of pancreatic cystic lesions? *J Surg Oncol*, 2009. 100(5): p. 372-4.
23. Lundstedt, C. and S. Dawiskiba, Serous and mucinous cystadenoma/cystadenocarcinoma of the pancreas. *Abdom Imaging*, 2000. 25(2): p. 201-6.
24. Sohn, T.A., et al., Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg*, 2004. 239(6): p. 788-97; discussion 797-9.

25. Bassi, C., et al., Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Verona University Pancreatic Team. *Int J Pancreatol*, 2000. 27(3): p. 181-93.
26. Fukushima, N. and K. Mukai, Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv Anat Pathol*, 1999. 6(2): p. 65-77.
27. 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.
28. Sato, N., et al., STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Pathol*, 2001. 159(6): p. 2017-22.
29. Su, G.H., et al., Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol*, 1999. 154(6): p. 1835-40.
30. Maire, F., et al., Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc*, 2003. 58(5): p. 701-6.
31. Poley, J.W., et al., The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(9): p. 2175-81.
32. Canto, M.I., et al., Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. 2(7): p. 606-21.
33. Sugiyama, M., et al., Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg*, 2003. 90(10): p. 1244-9.
34. Schmidt, C.M., et al., Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg*, 2007. 246(4): p. 644-51; discussion 651-4.
35. Kang, M.J., et al., Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011. 9(1): p. 87-93.

36. D'Angelica, M., et al., Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg*, 2004. 239(3): p. 400-8.
37. Longnecker, D.S., et al., Histopathological diagnosis of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary-mucinous neoplasms: interobserver agreement. *Pancreas*, 2005. 31(4): p. 344-9.
38. Hruban, R.H., et al., An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(8): p. 977-87.
39. Kloppel G, S.E., Longnecker DS, et al, Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. In: World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 1996.
40. Grutzmann, R., et al., Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist*, 2010. 15(12): p. 1294-309.
41. Hruban RH, P.M., Klimstra DS, tumors of the pancreas. In: Atlas of tumor pathology, Fascicle 6, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 2007.
42. Distler, M., et al., Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg*, 2013. 258(2): p. 324-30.
43. 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. 959-66.
44. Poultsides, G.A., et al., Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg*, 2010. 251(3): p. 470-6.
45. Sugiyama, M. and Y. Atomi, Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(2): p. 470-3.
46. Choi, M.G., et al., High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg*, 2006. 141(1): p. 51-6; discussion 56.

47. Yoon, W.J., et al., Extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: prevalence, associated factors, and comparison with patients with other pancreatic cystic neoplasms. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(11): p. 3193-8.
48. Reid-Lombardo, K.M., et al., Frequency of extrapancreatic neoplasms in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for management. *Ann Surg*, 2010. 251(1): p. 64-9.
49. Kamisawa, T., et al., Malignancies associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(36): p. 5688-90.
50. Eguchi, H., et al., Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development. *Surgery*, 2006. 139(6): p. 749-54.
51. Larghi, A., et al., Prevalence and risk factors of extrapancreatic malignancies in a large cohort of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Oncol*, 2013. 24(7): p. 1907-11.
52. Master, S.S. and T.J. Savides, Diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas by EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc*, 2003. 57(7): p. 965-8.
53. Mergener, K., S.E. Detweiler, and L.W. Traverso, Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: diagnosis by EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy*, 2003. 35(12): p. 1083-4.
54. Romics, L., Jr., et al., Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas--proposed algorithms for diagnosis and surgical treatment. *Langenbecks Arch Surg*, 2010. 395(6): p. 747-55.
55. Johnson, C.D., et al., Cystic pancreatic tumors: CT and sonographic assessment. *AJR Am J Roentgenol*, 1988. 151(6): p. 1133-8.
56. Koito, K., et al., Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. *Gastrointest Endosc*, 1997. 45(3): p. 268-76.
57. Curry, C.A., et al., CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment? *AJR Am J Roentgenol*, 2000. 175(1): p. 99-103.

58. Gress, F., et al., Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(4): p. 961-5.
59. Pitman, M.B., et al., Pancreatic cysts: preoperative diagnosis and clinical management. *Cancer Cytopathol*, 2010. 118(1): p. 1-13.
60. Sahani, D.V., et al., Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics*, 2005. 25(6): p. 1471-84.
61. Warshaw, A.L. and P.L. Rutledge, Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg*, 1987. 205(4): p. 393-8.
62. Kloppel, G. and J. Luttges, WHO-classification 2000: exocrine pancreatic tumors. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 2001. 85: p. 219-28.
63. Mathieu, D., et al., Pancreatic cystic neoplasms. *Radiol Clin North Am*, 1989. 27(1): p. 163-76.
64. Minami, M., et al., Cystic neoplasms of the pancreas: comparison of MR imaging with CT. *Radiology*, 1989. 171(1): p. 53-6.
65. Koito, K., et al., Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology*, 1998. 208(1): p. 231-7.
66. Azar, C., et al., Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut*, 1996. 39(3): p. 457-64.
67. 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.
68. Kitagawa, Y., et al., Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Gastrointest Surg*, 2003. 7(1): p. 12-8; discussion 18-9.
69. Telford, J.J. and D.L. Carr-Locke, The role of ERCP and pancreatoscopy in cystic and intraductal tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2002. 12(4): p. 747-57.
70. Uehara, H., et al., Cytologic examination of pancreatic juice for differential diagnosis of benign and malignant mucin-producing tumors of the pancreas. *Cancer*, 1994. 74(3): p. 826-33.

71. 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.
72. Song, M.H., et al., EUS in the evaluation of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc*, 2003. 57(7): p. 891-6.
73. O'Toole, D., et al., Macrocystic pancreatic cystadenoma: The role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions. *Gastrointest Endosc*, 2004. 59(7): p. 823-9.
74. 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.
75. Cellier, C., et al., Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc*, 1998. 47(1): p. 42-9.
76. Sugiyama, M., Y. Atomi, and M. Saito, Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*, 1998. 48(2): p. 164-71.
77. 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.
78. Yu, M.H., et al., MR imaging features of small solid pseudopapillary tumors: retrospective differentiation from other small solid pancreatic tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 195(6): p. 1324-32.
79. Hutchins, G.F. and P.V. Draganov, Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(1): p. 48-54.
80. Gress, F., et al., EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc*, 2002. 56(6): p. 864-7.
81. 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.

82. Al-Haddad, M., et al., Performance characteristics of molecular (DNA) analysis for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*, 2014. 79(1): p. 79-87.
83. Aithal, G.P., et al., Accuracy of EUS for detection of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc*, 2002. 56(5): p. 701-7.
84. Brandwein, S.L., et al., Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc*, 2001. 53(7): p. 722-7.
85. Lai, R., et al., Endoscopic ultrasound-guided pancreatic duct aspiration: diagnostic yield and safety. *Endoscopy*, 2002. 34(9): p. 715-20.
86. Williams, D.B., et al., Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut*, 1999. 44(5): p. 720-6.
87. Centeno, B.A., et al., Cyst fluid cytologic analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Clin Pathol*, 1994. 101(4): p. 483-7.
88. Le Borgne, J., L. de Calan, and C. Partensky, Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. *Ann Surg*, 1999. 230(2): p. 152-61.
89. Fasanella, K.E. and K. McGrath, Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009. 23(1): p. 35-48.
90. Wiersema, M.J., et al., Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*, 1997. 112(4): p. 1087-95.
91. Al-Haddad, M., et al., Safety and efficacy of cytology brushings versus standard fine-needle aspiration in evaluating cystic pancreatic lesions: a controlled study. *Endoscopy*, 2010. 42(2): p. 127-32.
92. 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. 1230-5.

93. Cizginer, S., et al., Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas*, 2011. 40(7): p. 1024-8.
94. Attasaranya, S., et al., Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and cyst fluid analysis for pancreatic cysts. *JOP*, 2007. 8(5): p. 553-63.
95. Jabbar, K.S., et al., Proteomic mucin profiling for the identification of cystic precursors of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2014. 106(2): p. djt439.
96. Khalid, A., et al., The role of pancreatic cyst fluid molecular analysis in predicting cyst pathology. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. 3(10): p. 967-73.
97. Khalid, A., et al., Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc*, 2009. 69(6): p. 1095-102.
98. Rockacy, M.J., et al., Association between KRAS mutation, detected in pancreatic cyst fluid, and long-term outcomes of patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. 11(4): p. 425-9.
99. 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.
100. Berthelemy, P., et al., Identification of K-ras mutations in pancreatic juice in the early diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med*, 1995. 123(3): p. 188-91.
101. Tada, M., et al., Quantitative analysis of ras gene mutation in pancreatic juice for diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*, 1998. 43(1): p. 15-20.
102. O'Toole, D., et al., Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc*, 2001. 53(4): p. 470-4.
103. King, J.C., et al., Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg*, 2009. 13(10): p. 1864-8.
104. Reddy, R.P., et al., Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. 2(11): p. 1026-31.

105. Zamboni, G., et al., Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol*, 1999. 23(4): p. 410-22.
106. Warshaw, A.L., et al., Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg*, 1990. 212(4): p. 432-43; discussion 444-5.
107. Law, J.K., et al., A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? *Pancreas*, 2014. 43(3): p. 331-7.
108. Alexandrescu, D.T., et al., Metastatic solid-pseudopapillary tumour of the pancreas: clinico-biological correlates and management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005. 17(5): p. 358-63.
109. Chen, X., et al., Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005. 4(3): p. 456-9.
110. Gan, S.I., et al., Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc*, 2005. 61(6): p. 746-52.
111. Oh, H.C., et al., New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. *Gastrointest Endosc*, 2008. 67(4): p. 636-42.
112. Oh, H.C., et al., Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts. *Gastroenterology*, 2011. 140(1): p. 172-9.
113. Cho, C.S., et al., Preoperative classification of pancreatic cystic neoplasms: the clinical significance of diagnostic inaccuracy. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20(9): p. 3112-9.

## 9. EKLER

### Ek-1. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Pankreas kistlerinin klinik, biyokimyasal, radyolojik ve endosonografik özellikleri			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA			
	TELEFON	0312 595 82 27			
	FAKS	0312 310 63 70			
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Mehmet BEKTAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ  
İmza: *M. Mellî*



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pankreas kistlerinin klinik, biyokimyasal, radyolojik endosonografik özellikleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		SİGORTA
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:06-258-14	Tarih: 14 Nisan 2014
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dik alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, <b>çalışmanın retrospektif dosya taraması olması nedeniyle hastaların kişisel özelliklerinin paylaşılması, verilerin araştırma amaçları dışında kullanılmaması ve çalışma sonuçlarının paylaşılmasında kişi mahremiyetinin korunması ön koşulu ile araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</b>		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	M. Mellî
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Cihan Yurdaydin
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mehmet Gürel
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Tanju Özçelikay
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	A. Ruhi Soylu
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Cem Atbaşoğlu
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Serdar Öztürk
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Serap Sivri
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Zarife Şenocak
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Banu Çakır
Prof.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Güngör Utkan
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Derya Öztuna
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Nüket Kutlay
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Önder İlgili
Gülşüm ASLAN	Arkeoloji	-	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Gülşüm Aslan

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ  
İmza: *M. Mellî*

23 Nisan 2014

