

# Pankreasın Kistik Lezyonları: Bir Algoritmik Yaklaşım

## Cystic Lesions of the Pancreas: An Algorithmic Approach

Ülkü SARITAŞ

**Özet** • Pankreas kistik lezyonları kesitsel görüntüleme yöntemlerindeki teknik gelişmeler ve bunların artan sıklıkta kullanımı sonucu özellikle yaşlı asemptomatik popülasyonda sık görülmeye başlamıştır. Pankreas kistik lezyonlarında malignite gelişme riski hasta ve doktoru endişeye sevk etmekte; ek tanı yöntemlerinin kullanılması ve hastaların uzun süreli takipleri sağlık giderlerinin artmasına yol açmaktadır. Dahası malignite endişesi ile birçok benign lezyon için, gelişmiş, hasta sayısı fazla olan deneyimli merkezlerde bile, morbidite ve mortalitesi yüksek pankreas rezeksiyonu gibi ciddi cerrahi prosedürler uygulanabilmektedir. Sıklığı giderek artmasına, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen pankreas kistik lezyonlarının maligniteye dönüş oranı ve malignite için prediktif faktörlerin neler olduğu tam olarak ortaya konulabilmiş değildir; tanı, tedavi ve takip politikalarına ilişkin kaynaklık yapacak randomize kontrollü çalışmalar ve kanıta dayalı veriler eksiktir. Yapılan öneri ve hazırlanan kılavuzlar vaka serilerinin ve opere olan hastaların retrospektif analizleri ve otopsi verilerini içeren çalışmalara göre yapılmaktadır. Konu ile ilgili bilgi birikimi arttıkça hazırlanan kılavuzlarda sık sık revizyon yapma gereği doğmaktadır. Pankreas kistik lezyonlu hasta ile karşılaşan klinisyen, ne hastasında kanserin gözden kaçmasını ne de hastasının gereksiz görüntüleme yöntemlerine maruz kalmasını ve yararı kesin olmayan cerrahi tedavinin uygulanmasını ister. Bu içinden çıkılmaz ikilem ancak kanıta dayalı verilerden oluşturulacak tanı ve tedavi algoritmaları ile çözülebilir. Bu derlemede “pankreasın kistik lezyonları, pankreasın kistik neoplazmları, seröz kistik neoplazm, müsinöz kistik neoplazm, intraduktal papiller müsinöz neoplazm” anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan PubMed araştırması ile İngilizce yayınlanmış derleme, vaka serileri, meta-analizler ve kılavuzlar gözden geçirilmiş; pankreas kistik lezyonlarının tanımı, sınıflaması, sıklığı, tanı ve tedavi yöntemleri anlatılarak sonuçta bir algoritmik yaklaşım oluşturulmaya çalışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Pankreasın kistik lezyonları, pankreasın kistik neoplazmları, seröz kistik neoplazm, müsinöz kistik neoplazm, intraduktal papiller müsinöz neoplazm

**Abstract** • Pancreatic cystic lesions have become more common especially in the elderly asymptomatic population due to technical advances in cross-sectional imaging methods and their increasing frequency of use. The risk of malignancy in pancreatic cystic lesions causes concern for the patient and the physician; the use of additional diagnostic methods and long-term follow-up of patients lead to increased healthcare costs. Moreover, due to the fear of malignancy, serious surgical procedures such as pancreatic resection with high morbidity and mortality can be performed for many benign lesions, even in advanced high patient volume centers. Despite the increasing incidence and advances in diagnostic and therapeutic modalities, the rate of conversion of pancreatic cystic lesions to malignancy and the predictive factors for malignancy have not been fully established; randomized controlled trials and evidence-based data to inform diagnosis, treatment and follow-up policies are lacking. Recommendations and guidelines are based on retrospective analyses of case series and operated patients and autopsy data. As the knowledge on the subject increases, it is necessary to revise the guidelines frequently. The clinician who encounters a patient with pancreatic cystic lesions does not want to miss cancer in his patient, nor does he want his patient to be exposed to unnecessary imaging methods and to undergo surgical treatment of uncertain benefit. This intractable dilemma can only be solved with diagnostic and treatment algorithms based on evidence-based data. In this review, PubMed search using the keywords “cystic lesions of the pancreas, cystic neoplasms of the pancreas, serous cystic neoplasm, mucinous cystic neoplasm, intraductal papillary mucinous neoplasm” and reviews, case series, meta-analyses and guidelines published in English were reviewed; the definition, classification, frequency, diagnosis and treatment methods of pancreatic cystic lesions were explained and an algorithmic approach was tried to be created.

**Key words:** Cystic lesions of the pancreas, cystic neoplasms of the pancreas, serous cystic neoplasm, mucinous cystic neoplasm, intraductal papillary mucinous neoplasm

## GİRİŞ

Pankreasın kistik lezyonları (PCL) kesitsel görüntüleme yöntemlerindeki teknik gelişmeler ve bunların artan sıklıkta kullanımı sonucu özellikle yaşlı asemptomatik popülasyonda sık görülmeye başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention) verilerine göre 1996-2006 arası 10 yıllık periyotta ayaktan hastalarda ileri görüntüleme yöntemleri olan bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) kullanımı %4.4'ten %15.8'e çıkmış, yani dört kat artmıştır (1). İşte bu ileri görüntüleme yöntemlerinin artan oranda yaygın olarak kullanılması çoğu küçük boyutta binlerce kistik lezyonun saptanmasına olanak vermiş ve biz doktorları; hangisi masum, hangisi potansiyel olarak öldürücü kararını verme ihtiyacı ile yüz yüze getirmiştir. Dahası günümüz internet çağında hastaların çoğu görüntüleme raporundaki "pankreas kistik lezyon" tanımını okuyarak internette araştırma yapmakta ve kanser olacağı endişesi ile doktora başvurmaktadır. Kuşkusuz hiçbir doktor pankreas kistik lezyonu olan bir hastada ne kanseri gözden kaçırmayı, ne de hastayı radyasyon riski olan görüntüleme yöntemleri ve endoskopik ultrasonografi (EUS), endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP), ince iğne aspirasyonu ve biyopsisi (FNA, FNB) gibi invaziv endoskopik yöntemler ve morbidite ve mortalitesi yüksek cerrahi girişime maruz bırakmayı istemez. Hastaya zarar vermeden doğru tanı ile uygun tedavi yöntemini seçmek ister. Bunun için herkesçe kabul görmüş kanıta dayalı veriler ile desteklenmiş tanı ve tedavi algoritmalarına ihtiyaç vardır.

Günümüze kadar uluslararası değeri olabilecek birkaç tanı ve tedavi kılavuzu yayınlanmıştır. İlki 2006 yılında intraduktal papiller müsinöz neoplazm (IPMN) ve müsinöz kistik neoplazm (MCN) için Japonya'nın Sendai şehrindeki konsensüs toplantısında karar alınarak hazırlanan Sendai Consensus Guideline (SCG) (2), diğeri 2012 yılında Sendai kılavuzunun revize edilerek yeniden düzenlenmesi ile oluşan "International Consensus Guidelines 2012" (Fukuoka Consensus Guideline, FCG 2012) (3) olup her ikisi de tüm pankreas kistik lezyonlarını değil sadece müsinöz lezyonları dikkate alarak hazırlanmıştır. Üçüncü kılavuz, Amerikan Gastroneteroloji Derneği'nin (AGA) "Clinical Practice Guideline Committee"si tarafından hazırlanıp AGA Governing Board tarafından onaylanan ve 2015 yılında yayınlanan son derece kapsamlı

bir teknik derleme ile desteklenen AGA kılavuzudur (AGA-G) (4). Pankreasın MCN ve IPMN'e yönelik hazırlanan ilk iki kılavuzdan farklı olarak AGA-G asemptomatik neoplastik pankreatik kistlerin tanı ve tedavi algoritmasını oluşturmaya yönelik hazırlanmıştır (4,5).

2017'de, 2016 yılında Japonya'nın Sendai kentinde düzenlenen Uluslararası Pankreatoloji Derneği toplantısı sırasında gerçekleştirilen uzlaşma toplantısı bulguları esas alınarak, invaziv karsinom ve yüksek dereceli displazi tahmini, sürveyans ve IPMN'nin postoperatif takibi ile ilgili kılavuzlar revize edilmiştir. 2017 Fukuoka kılavuzu olarak adlandırılan bu kılavuzda büyük revizyonlara ihtiyaç duyulmamış, yeni makalelere, güncellenmiş bilgi ve önerilere yer verilerek sadece küçük revizyonlar yapılmış, tartışmalı kalan veya daha fazla araştırmanın gerekli olduğu konular vurgulanmıştır (6).

Kanada Radyoloji Derneği İnsidental Bulgular Çalışma Grubu, adult popülasyonda pankreas insidental lezyonlarının yönetimini ve önerilerini içeren kılavuzu 2021 yılında yayınlamışlardır. Bu kılavuzda; pankreasın anatomik varyantları, yağlı atrofi, kalsifikasyonlar, duktal ektazi yanında insidental pankreas kistleri de değerlendirilmiştir (7). Bu kılavuzda diğerlerine ek olarak 5 mm'den küçük kistlerin takibine gerek olmadığı ve takip için hasta yaşı üst sınırı da 75 yaş olarak belirtilmiştir.

Son olarak 2024 yılında Pancreatology'de yayınlanan Kyoto protokolü ile IPMN'lerin takip parametreleri tekrar algoritmik olarak belirlenmiştir. 2022 yılında Kyoto'da düzenlenen 26. Uluslararası Pankreas Birliği'nin [(IAP) International Association of Pancreatology] toplantısı sırasında sistematik bir araştırma yapmak için mevcut kanıtların gözden geçirilmesi ile, revize edilmiş IPMN yönetiminin belirlenmesi kararı alınmıştır. Sistematik incelemelerin toplanacağı konu başlıkları; malignite için yüksek risk belirteçlerin (HRS) ve endişe verici özelliklerin (WF) gözden geçirilmesi, rezeke edilmemiş IPMN'li hastalar için takip protokolü, IPMN rezeksiyonu sonrası takip, patoloji sonuçlarının araştırılması ve moleküler kist sıvısındaki belirteçler olarak saptanmıştır (8). Bu sistematik incelemeler sonucu elde edilen veriler çok üst düzey bilgiler vermese de, önceki kılavuzlardan en önemli fark, ilk kez kanıta dayalı verileri içeren bir kılavuz olarak yayınlanmış olmasıdır. Chatterjee A. ve ark 2024 yılında gastroenterolog olmayan uzmanlık alanları için PCL'nin tanı ve yönetimini içe-

ren, son kılavuzlar eşliğinde pratik bir derleme makale yazarak konuyu özetlemişlerdir (9).

Bu derlemede “pankreasın kistik lezyonları (PCL), pankreasın kistik neoplazmları (PCN), seröz kistik neoplazm (SCN), müsinöz kistik neoplazm (MCN), intraduktal papiller müsinöz neoplazm (IPMN)” anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan PubMed araştırması ile İngilizce yayınlanmış “derleme, vaka serisi, meta-analiz ve uzlaşma kılavuzları gözden geçirilmiş; pankreas kistik lezyonlarının tanımı, sınıflaması, sıklığı, tanımı ve tedavi yöntemleri anlatılarak sonuçta bir algoritmik yaklaşım oluşturulmaya çalışılmıştır.

## TANIM, SIKLIK ve SINIFLAMA

Solid komponenti olup olmadığına bakılmaksızın pankreasta görüntüleme yöntemleri ile saptanan tüm kistler orijinine bakılmaksızın “pankreasın kistik lezyonları” olarak tanımlanır. Pankreas hastalığını işaret edecek herhangi bir semptom veya pankreas hastalığı hikayesi olmayan hastalarda başka nedenle yapılan abdominal görüntüleme saptanan kistik lezyonlar ise “insidental pankreas kistik lezyonu (IPCL)” olarak adlandırılır (10). PCL demografik, morfolojik, histolojik ve klinik özelliklerine göre geniş bir grup pankreas tümörünü tanımlar (Tablo 1). PCL basit olarak neoplastik ve non-neoplastik kistler olarak iki ana gruba ayrılır. Neoplastik kistler sıklıkla “pankreatik kistik neoplazmlar” olarak adlandırılır. Non-neoplastik kistler içinde en sık rastlanılan psödokistlerdir (PPC) (11). Neoplastik kistler içeriklerine göre müsinöz ve non-müsinöz kistler olarak iki ana gruba ayrılır.

**Tablo 1.** Pankreas kistik lezyonlarının sınıflaması (Kaynak 11)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-neoplastik kistler           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Psödokist</li> <li>○ Basit veya konjenital kist</li> <li>○ Retansiyon kisti</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplastik kistler pankreatik kistik neoplazmlar (PCNs)           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Müsinöz kistik neoplastik lezyonlar               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraduktal papiller müsinöz neoplazm (IPMN)</li> <li>• Müsinöz kistik neoplazm (MCN)</li> </ul> </li> <li>○ Non-müsinöz kistikneoplastik lezyonlar               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seröz kistik neoplazm (SCN)</li> <li>• Solid psödopapiller neoplazm (SPN)</li> <li>• Kistik nöroendokrin neoplazm</li> <li>• Aciner- cell kistik neoplazm</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diğer neoplastik kistik lezyonlar           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kistik dejenerasyonlu duktal adenokarsinoma</li> </ul> </li> </ul>

Non-müsinöz kistler içinde en sık görüleni SCN olup, daha seyrek görülen solid-psödopapiller neoplazm (SPN) ve kistik pankreatik nöroendokrin neoplazmın (CPEN) ise klinik önemi vardır. Müsinöz kistik lezyonlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1996 yılında intraduktal papiller müsinöz tümör ve müsinöz kistik tümör olarak; 2000 yılında ise revize edilerek tekrar MCN ve IPMN olarak isimlendirilmiştir (2). Müsinöz kistik lezyonların premalign lezyonlar olması nedeniyle non-müsinöz kistlerden ayırılması önemlidir.

PCL sıklığı konusunda verilen rakamlar görüntüleme yöntemlerinin, cerrahi vaka serilerinin ve otopsi serilerinin retrospektif analizine dayanmaktadır. Laffan ve ark. pankreas hastalık semptom veya hikayesi olmayan 2832 hastada multidetektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) ile 73 hastada (%2.6) PCL saptamışlar ve PCL prevalansının yaşla birlikte arttığını göstermişlerdir (12). Kırk yaş altındaki hastalarda PCL görülmez iken, 80-89 yaş grubunda oran %8.7'ye çıkmış; ortalama kist çapı 8.9 mm olup lezyonların %85'i solitermiş. Her iki cinsten eşit oranda kist görülürken, erkeklerde kist büyüklüğü kadınlardan daha fazla imiş. PCL saptamada MRG, BT'den daha duyarlıdır ve daha küçük boyuttaki kistler görülebilir. AGA teknik derlemesinde görüntüleme yöntemleri ile IPCL prevalansı BT ile 20275 hastayı içeren 2 çalışmada %3 (465 hasta), MRG ile 8890 hastayı içeren 7 çalışmada (1021 kist) %15 (%2-38) olarak verilmiştir (4). Lee ve ark. MRG görüntülerini tekrar inceledikleri 616 hastadan 83'ünde (%13.5) insidental PCL saptamışlar; kistlerin ortalama çapı 7.4 mm olup %60'ı solitermiş ve yaş ile beraber kist oran ve büyüklüğünde artış görülmüştür (13). Bu makalede bildirilen ilginç ve önemli bir ayrıntı PCL saptanan hastaların MRG raporları incelendiğinde hastaların sadece %31'inde insidental pankreas kisti rapor edilmiş, yani lezyonların yaklaşık üçte ikisi gözden kaçmıştır. Görüntüleme yönteminin duyarlılığı yanında görüntüleri değerlendiren radyoloğun da deneyimi özellikle küçük PCL saptamada önemlidir. Pankreas hastalığı bilinmeyen veya kuşkusu olan 152 hastada manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ile %44.7 oranında IPCL saptanmış ve ortalama kist çapı 6 mm (3-24 mm arası) imiş (14). Bu çalışmada MRCP ile pankreas ve safra yolları spesifik olarak incelendiğinden olasıdır ki 3 mm'ye kadar çok küçük boyuttaki bir lezyon saptanabilmiş ve nerede ise her iki hastadan birinde kist saptanmıştır. Kimura ve ark. 300 ardışık otopsi vakasından 73'ünde (%24.3) 186 adet küçük kistik lezyon

saptamışlar, kist sıklığının yaşla beraber arttığını, 70-79 yaş arası prevalans %19 iken, yaş > 80 yıl olduğunda prevalansın %30'a çıktığını tespit etmişler; kistlerin pankreasın her bölgesinde eşit görüldüğü, %47.5'inde epitelial atipi saptanmazken, %16'sında atipik hiperplazi ve %3.4'ünde insitu kanser saptandığı; 4 mm'den küçük lezyonlarda atipi ve insitu kanserin daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (15). Otopsi serilerinde PCL saptanma oranının kesitsel görüntüleme yöntemlerinden biraz daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da hem görüntüleme yönteminin rezolüsyonu hem de gözlemci farklılığı ile ilişkili olabilir.

PCL içinde en sık görülenler PPC, SCN, MCN ve IPMN'dir. Bu lezyonların PCL içindeki oranları ise hasta serilerinin semptomatik veya asemptomatik oluşları, PCL'nun insidental olarak saptanması veya cerrahi vakaların sonuçlarına göre değişmektedir. Semptomatik hasta grubunda en sık görülen lezyon PPC iken, cerrahi serilerde ya da asemptomatik hastalarda IPMN'in en sık görüldüğü bildirilmektedir. Bazı yazarlar PPC'in %80-90 oranı ile en sık görülen kistik lezyon olduğunu bildirirken (16), PCN'in %60 oranında görüldüğünü bildirenler de vardır (17). Ferrone ve ark. 2004-2007 yılları arasında PCL saptanan 401 hastanın retrospektif analizinde; 284 olguda PCL'nun insidental olarak saptandığını yani hastaların asemptomatik olduğunu; semptomatik ve asemptomatik hastaların yaş, kist çapı ve histolojik tanı açısından benzer olduklarını; rezeksiyon yapılan hastalarda en sık görülen patolojik tanının %45 oranı ile IPMN olduğunu, bunların %38'inde invaziv kanser saptandığını ve bu hastalardan dokuzunda kistik lezyonun insidental olarak tesbit edildiğini bildirmişlerdir (18). Valsangkar ve ark. 33 yıl içinde PCL nedeni ile rezeksiyon yaptıkları 851 hastanın analizinde en sık patolojik tanının %38 oranı ile IPMN olduğunu, bunu sırayla %23 MCN, %16 SCN, %7 kistik pankreatik endokrin neoplazmin (CPEN) izlediğini rapor etmişlerdir (19). Cerrahi serilerde IPMN ve MCN sıklığının daha fazla olması doğaldır. Çünkü PCL içinde gelişmiş görüntüleme yöntemleri ve EUS-FNA ile oldukça büyük oranda premalign lezyonlar saptanabilmekte ve daha çok bunlara rezeksiyon uygulandığı için de cerrahi serilerde müsinoz kistler daha fazla görülmektedir. AGA-G da; PCL'da tanı zamanında tüm kistlerin %0.01'inde, 2 cm'den büyük kistlerin %0.21'inde malignite tesbit edildiğini; 6240 hastayı içeren çoğu ABD ve Japonya kaynaklı 22 vaka serisinde 18079 hasta-yıl takipte 42 invaziv kanser geliştiğini belirterek tahmini

invaziv kanser gelişme riskini % 0.24/yıl olarak bildirmişlerdir. Bütün bu verilerden anlaşılacak olan ki; ister insidental ister semptomatik hastalarda saptansın PCL günümüzde sıkça rastlanan ve hepsinde olmasa da azımsanmayacak bir hasta grubunda hiçbir semptom vermeden yüksek dereceli displazi ve hatta invaziv kanser içeren lezyonların görülebileceği açıktır. Başka bir deyişle PCN prekanseröz lezyonlardır.

## PANKREASIN MAJÖR KİSTİK LEZYONLARI

Pankreasın kistik lezyonları (PCL) Tablo 1'de sınıflandırıldığı üzere non-neoplastik ve neoplastik olarak 2 ana gruba ayrılmaktadır. Non-neoplastik kistik lezyonlar içinde en sık görüleni PPC, neoplastik kistik lezyonlar içinde ise SCN, MCN, IPMN, SPN'dir. Bu en sık görülen farklı tipteki kistik lezyonların tanı ve tedavi yaklaşımları farklı olduğundan bunları birbirinden ayırtetmek önemlidir (Tablo 2).

### Pankreasın En Sık Görülen Non-neoplastik Kistleri

#### Psödokist

Psödokistler ciddi inflamasyon ve nekroz ile seyreden akut pankreatitin bir komplikasyonudur. Kronik pankreatitin akut ataklarında da görülür. Kistik lezyonun gerçek epitel tabakasından oluşan bir duvarı olmadığı için "psödokist" terimi kullanılır. Akut pankreatit atağı sırasında oluşan fokal sıvı koleksiyonunun granülasyon ve fibroz doku ile çevrilmesi sonucu meydana gelir. İçi amilaz ve diğer pankreatik enzimlerden zengin pankreas sıvısı ile doludur, çoğu kez pankreatik kanal ile bağlantısı vardır. Kist sıvısı aspire edilirse genellikle koyu renkli, pankreatik enzim ve bikarbonattan zengindir (20). Çoğunlukla tek, %10 vakada multipl olabilir. Genellikle yuvarlak, oval ve bazen de multiloküler ve irregüler kontürlüdür. Büyüklükleri 2-20 cm arasında değişebilir. Küçük olanlar sıklıkla pankreas dokusu içinde iken, büyük çaplı PPC mide, duodenum gibi komşu organlara bası yapabilir, hatta göğüse kadar uzanabilir (11). Pankreasında kistik lezyon saptanan ve amilaz yüksekliği olsun olmasın akut pankreatit hikayesi olan bir hastada psödokistten kuşulanılmalıdır. Tanısı genellikle kolaydır. Hastada akut pankreatit hikayesi olması tanı için önemli bir klinik bulgu olmasına rağmen bazen akut pankreatit atağı belirgin olmayabilir veya hastada hafif şiddette kronik pankreatit olabilir; bu gibi durumlarda tanı zorlaşabilir. Tanıda yaygın olarak ilk kullanılan görüntüleme yöntemi transabdominal ultrasonografidir (TUS). Genellikle içi hipo

**Tablo 2.** Sık görülen pankreas kistik lezyonlarının karakteristik özellikleri (Kaynak 3, 37 ve 70'den uyarlandı)

Parametre	Psödokist	SCN	MCN	IPMN	SPN
Sıklık	Çok sık	Orta	Orta	Sık	Nadir
Yaş/Cins	Orta yaş erkek	> 60 yaş, kadın	45 yaş, kadın	> 65 yaş, erkek biraz daha sık	Genç kadın
Semptom	Sık, pankreatit hikayesi	Nadir, büyük tümörlerde	Nadir	1/3 vakada pankreatit atağı	Nadir, mass,
Lokalizasyon	Sıklıkla kuyruk	Tüm pankreas	Gövde, kuyruk	Baş	Tüm pankreas
Lezyon sayı/çap	Soliter, değişken	Multipl mikrokist	Genelde tek, büyük	Multipl, küçük	Tek, büyük
BT/MRG	Uniloküler kist Parankimde inflamatuvar değişiklik	Multipl küçük mikrokist Kalsifiye santral fibröz skar, bal peteği görünüm	Büyük kist Kalın septa, perifer kalsifikasyon Kalın duvar	MD: MPD'da diffüz veya fokal dilatasyon BD'da MPD ile bağlantılı, küçük kist yumağı Üzüm salkımı gibi	İyi sınırlı kalın kapsül septasız, %30 periferik kalsifikasyon
EUS	Kalın duvar, anekoik uniloküler kist pankreatit bulguları	Bal peteği görünüm Santral skar kalsifiye	Makrokist Periferik kalsifikasyon Atipik papiller projeksiyon, MPD normal	MD-MPD dilatasyon Kanal duvarından uzanan hiperekoik nodül BD'da üzüm salkımı görünüm, mural nodül	Hipoekoik mass Solid, kistik semisoid
Kist sıvı analizi	İnce, berrak, yeşilden kahveye değişen renk	İnce, berrak bazen kanlı	Kalın viskos mukus	Kalın viskos mukus	Nekrotik debris
Amilaz	Yüksek	Çok düşük	Düşük	Yüksek olabilir	Düşük
CEA	Çok düşük	Çok düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
KRAS mutasyon	-	-	%14 +	%80 +	-
GNAS mutasyon	-	-	-	%47 +	-
Sitoloji	Debris, inflamatuvar hücre, histiyosit Epitelial hücre yok	Genellikle asellüler Glikojen + kuboid hücre Müsin -	Müsinöz epitel hücresi Müsin boya + Değişik derecede atipi	Müsinöz epitel hücresi Müsin boya + Değişik derecede atipi	Debris

CSN: Seröz kistik neoplazm; MCN: Müsinöz kistik neoplazm; IPMN: İntraduktal müsinöz kistik neoplazm; SPN: Soliter psödopapiller neoplazm; BT: Bilgisayarlı tomografi; MRG: Magnetik rezonans görüntüleme; EUS: Endoskopik ultrasonografi; CEA: Karsinoembriyonik antijen; MPD: Ana pankreas kanalı; MD-IPMN: Ana kanal IPMN; BD-IPMN: Yan kanal IPMN.

veya anekoik duvar parlaması olan yuvarlak veya oval düz-  
gün kontürlü lezyonlar olarak görülür. Pankreas parankimin-  
de akut ve/veya kronik pankreatit bulguları vardır. TUS'nin  
duyarlılığı BT'den düşüktür. Abdominal BT ile %90-100 doğ-  
ruluk oranı ile psödokist tanısı konulabilir. Kalın ve dens bir  
duvarla çevrili içi sıvı dolu yuvarlak yapılar halinde görülür ve  
hastada pankreatit hikayesi de var ise tanı hemen hemen ke-  
sindir (11). Bazen kist içeriği debris, kan veya enfektif mater-  
yal ile dolarak sıvı ile dolu kavite içinde high-attenüe bölgeler  
görünür ve bu hali ile kist sıvı analizi yapılmadan MCN'dan  
ayırımı zor olabilir. MRG daha sensitif bir yöntem olmasına  
rağmen tanıda ekstra bir bilgi vermez. Ancak kistin kanal ile  
bağlantısını göstermede MRCP ve EUS oldukça değerlidir.  
Tanıda ve kist bağlantısını göstermede ERCP gerekmez, bazı  
vakalarda tedavide yararı olabilir. PCN ile ayırıcı tanıda kuş-  
ku olan hastalarda EUS-FNA ile kist sıvı analizi yapılabilir. Sıvı  
amilaz değeri oldukça yüksektir, karsinoembriyonik antijen  
(CEA) 5 ng/ml'nin altındadır. Sitolojik incelemede debris, inf-  
lamatuvar hücreler ve histiyositler görülebilir. Epitelial hücre  
görülmesi PCN lehinedir.

Psödokist tedavisi semptomlara bağlıdır. Asemptomatik kist-  
ler semptom vermediği sürece büyüklüğünde bir artış olma-  
dıkça izlenir. Küçük kistler sıklıkla spontan resorbe olur ve  
nadiren komplikasyona yol açar. Tedavi psödokistin drenajı-  
dır. Drenaj için ana endikasyon; enfeksiyon, kanama, mide  
veya duodenuma bası sonucu mide çıkış obstrüksiyonu ve  
biliyer obstrüksiyon gibi komplikasyonların varlığıdır. Kist  
drenajı perkütan, endoskopik veya cerrahi olarak yapılabilir.  
Bu drenaj yöntemleri içinde endoskopik drenaj tercih edilen  
yöntemdir. Endoskopik drenaj; kistik pankreas kanalı ile iliş-  
kili olup olmayışına göre direkt endoskopik veya ERCP yolu  
ile yapılabilir. Kist ana pankreas kanalı ile ilişkili ve baş kısmın-  
da lokalize ise transpapiller yaklaşım tercih edilir. Kist mide  
veya duodenum duvarı ile komşu ise endoskopik transmural  
drenaj uygulanır. Kistin duvara basısı (bulging) yok ise EUS  
kılavuzluğunda drenaj tercih edilmelidir. EUS ile kistin loka-  
lizasyon, büyüklük, duvar kalınlığı ve vasküler yapılar doğru  
olarak belirlenip komplikasyon en aza indirilerek drenaj ba-  
şarı ile yapılabilir. Elektif endoskopik drenajın %10 civarında  
komplikasyonu vardır, en sık kanama, perforasyon ve enfek-

siyon görülür. EUS eşliğinde drenaj ile kanama ve perforasyon çok azalmıştır. Enfeksiyon için profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır. Endoskopik kist drenajının başarı oranı %90'dan fazla, nüks oranı %10'dan düşüktür (11).

### Pankreasın Majör Neoplastik Kistleri

#### Seröz kistik neoplazm

Seröz kistik neoplazm (SCN), benign natürlü, kadınlarda sık görülen ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Rezeke edilen PCN'ın yaklaşık %16'sını oluşturur (20). Kadınlarda, 60 yaş ve üstünde sık görülür. Erkeklerde daha genç yaşlarda görüldüğü ve tümör çapının kadınlarda görülenden daha büyük olduğu bildirilmektedir (21). SCN sentroasiner hücreler ve glikojenden zengin kuboidal hücrelerden oluşur. Pankreasın her bölgesinde görülse de gövde ve kuyrukta daha sık rastlanır. Genellikle benign natürlüdür. Literatürde 30'a yakın malign SCN bildirilmiştir (11,20). AGA teknik raporda 5 çalışmada 295 hastanın analizinde malignite için yüksek riskli lezyon oranı %2.2 olarak belirtilmiştir (4). Büyüklüğü birkaç santimetreden 25 cm'ye kadar ulaşabilir (ortalama 5 cm). SCN hipervasküler bir tümördür. Pankreas kanalı ile ilişkisi yoktur. Massachusetts General Hospital'dan Tseng ve ark.nın, ortalama yaş 61.5 yıl ve %75'i kadın olan 106 hastayı içeren çalışmalarında; uzun takibi olan 24 hastada tümörün büyüme oranı 0.6 cm/yıl olarak saptanmış ve büyüme hızının tümörün büyüklüğü ile korele olduğu görülmüş; 4 cm'den küçük tümörü olan 9 hastada tümörün büyüme hızı 0.12 cm/yıl iken, 4 cm'den büyük tümörlerde 1.98 cm/yıl olarak saptanmıştır (22). SCN'in polikistik, oligokistik ve balpeteği paterni olmak üzere üç majör tipi vardır (21). En sık görülen polikistik patern olup içi seröz sıvı ile dolu multipl (genellikle altıdan fazla) ve 2 cm'den küçük mikrokistten oluşur. Kalsifiye santral fibroz skarı vardır ve olguların %30'unda görülür, görüldüğünde SCN için patognomonik bir bulgudur. Yaklaşık %20 oranında görülen balpeteği paterni çok sayıda milimetrik boyutta ve çoğu kez kistik yapıların kesitsel görüntüleme yöntemlerinde net olarak sınır vermediği solid mass görünümünde lezyonlardır. Daha az sıklıkta (< %10) görülen makrokistik veya oligokistik patern lobule kontürlü, sıklıkla pankreas başına lokalize tek büyük kist şeklinde görülür ve MCN ile karışabilir.

SCN bazı sistemik kistik tümör hastalığı ile birlikte sık görülür. VHL geninde mutasyon sonucu oluşan ve bir kalıtsal neoplazi

hastalığı olan; göz, beyin ve omurilikte benign ve malign tümör; böbrek, adrenal gland ve sempatik paraganglionlarda kistlerin görülmesi ile karakterize von-Hippel Lindau sendromlu hastaların %90'ında SCN görülmektedir (11,17,22,23).

Hastaların yarıya yakını asemptomatiktir. Semptomlar kistin büyüklüğü ile ilişkilidir. Sıklıkla 4 cm'den büyük kistlerde semptomlar görülür. Semptomatik hastalarda en sık görülen şikayet karın ağrısıdır (%25). Bunu sırasıyla dolgunluk, ele gelen kitle ve sarılık izler (22).

Tanıda kesitsel görüntüleme yöntemlerinden BT ve MRG'de, en sık görülen polikistik patern, ortasında santral skarı bulunan multipl kistik yapılardan oluşan tümör şeklinde görülür. EUS'ta ince septasyonlu, bazen ortasında kalsifiye santral septa görülebilen küçük anekoik kistler görülür. Oligokistik patern sıklıkla pankreas başında lokalize, lobule kontürlü, ince duvarlı (kist duvar kalınlığı < 2 mm) uniloküler kistik lezyon şeklinde görülür (20). MCN ile karışabilen oligokistik tipte EUS eşliğinde FNA gerekebilir. Hipervasküler yapısı nedeni ile hemoraji riski yüksektir. Aspirat kanlı veya hemosiderin-laden makrofajlar içerebilir. CEA düşüktür (< 5 ng/ml).

SCN'in tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi endikasyonlar: 1) semptom olması, 2) tümör çapının 4 cm'den büyük olması, 3) kistik neoplazmın natürünün belli olmayışı. Modern tanı yöntemlerine rağmen bazen SCN ile MCN ayrımı yapılamayabilir, bu durumda prealign veya malign kürebl bir lezyonu gözden kaçırmamak için rezeksiyon önerilmektedir (20-22). Rezeksiyon endike ise tanı için EUS-FNA ve sitoloji gibi pahalı ve invaziv ek tanı yöntemlerine gerek yoktur (21). Ancak pankreas baş kısmında lokalize lezyonlarda cerrahi rezeksiyon riski dikkate alınır, özellikle cerrahi riski yüksek hastalarda tanı için gerekli tüm yöntemler kullanılarak konservatif yaklaşım desteklenmelidir. AGA teknik derlemesinde dört çalışmada rapor edilen 500 hastanın 12 yıllık takibinde tümör çapında büyüme nedeniyle rezeksiyon yapılan 132 hastadan hiçbirinde kistadenokarsinom görülmediği, bu çalışmalardan birinde kist çapı iki katına çıktığı için rezeksiyon yapılan hastaların hiçbirinde kanser bulgusu olmadığı ve bir postoperatif ölüm olduğu bildirilmektedir (4). Teknik açıdan bakıldığında SCN için pankreatikoduodenektomi yapılacak ise pankreatik duktal kanserin tersine pankreatik parankimin yumuşak olması, pankreas kanalı ve safra yolunda dilatasyon olmayışı nedeniyle cerrahi ile ilgili komplikasyonlar daha sık

görülmektedir (21). Malignite riski çok düşük olduğundan bazı otörlerce hasta asemptomatik ise 4 cm'den büyük kistlerde de rezeksiyon önerilmemektedir. Tedavi yapılmayan hastalarda izlemin nasıl yapılacağı net değildir. AGA teknik derlemede kesitsel görüntüleme ile SCN düşünülen 276 hastanın 1551/hasta-yıl izlendiği İtalya ve Kanada'dan bildirilen üç vaka serisinde kanser görülmediği bildirilmekte (4), yılda 1-2 kez görüntüleme yöntemi ile izlenen bu hastalarda 5 yıl sonunda tümör çapında büyüme yok ise takibin sonlandırılabilirliği önerilmektedir (5). Cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda histolojide kanser bulgusu olmadıkça postoperatif izlem gereksizdir (20).

### Müsinöz kistik neoplazm

Müsinöz kistik neoplazm (MCN) hemen daima kadınlarda görülür (> %98) ve genelde 40'lı ve 50'li yaşlarda teşhis edilir. Pankreas gövde ve kuyrukta lokalize olur ve hemen daima tek lezyondur (24). Geniş bir cerrahi seride rezeke edilen PCN'in %23'nün MCN olduğu bildirilmiştir (19).

Makroskopik olarak yuvarlak kontürlü, genelde 3 cm'den büyük, ince septalı ve sıklıkla kalsifiye ve kalın bir fibröz kapsülle çevrilidir. Tipik olarak uniloküle olmasına rağmen bazen multiloküle olabilir. Tümörün patognomonik histolojik bulgusu müsin yapan epitelial tabaka ve bunun altındaki yoğun over benzeri stromadır. Over benzeri stroma MCN için tipik bir bulgudur ve diğer pankreatik neoplazmlarda bulunmaz (2). Bir çalışmada ovarian MCN ile pankreatik MCN'in aynı immünohistokimyasal ve histolojik karakteristikleri gösterdiği saptanmıştır (2). Over tipi stromanın varlığı MCN'in niçin doğurganlık yaşındaki kadınlarda en sık görüldüğünün bir açıklamasıdır. Embriyonal yaşamın 4 ve 5. haftasında sol primodal gonad ile pankreasın gövde ve kuyruğunu oluşturacak dorsal pankreatik kök birbirine çok yakın seyrederek ektopik ovarian stromanın pankreas distalinde kalması ile MCN'a zemin hazırlar (24). Over benzeri stroma vimentin, düz kas aktini, estrogen ve progesteron reseptörleri için pozitive gösterir. Epitelium; psödopilorik, gastrik foveolar, ince bağırsak ve kolonik tipte farklılaşma gösterebilir; premalign bir lezyon olması nedeniyle ek olarak değişik derecede atipi, non-invaziv ve invaziv kanser görülebilir. Displazi derecesine göre düşük dereceli, intermediate displazi ve yüksek dereceli displazi (carcinoma-in-situ) olarak üçe ayrılır. Cerrahi olarak rezeke edilen tümörlerin yaklaşık üçte birinde yüksek

dereceli MCN ve invaziv kanser saptanmaktadır (24). Epitelial tümör markırlarından CEA, epitelial membran antijen (EMA), sitokeratin 7, 8, 18 ve 19; gastrik foveolar tip markırlardan MUC5AC ve MUC1 yüksek dereceli MCN ve invaziv kanserde görülür. KRAS mutasyonu düşük dereceli MCN'da görülmeye başlar ve displazinin derecesi ve invaziv kanser ile korele olarak sıklığı artar (24).

Vakaların çoğu asemptomatiktir ve başka nedenle yapılan abdominal görüntüleme yöntemlerinde tesadüfen saptanır. Vakaların az bir kısmı akut pankreatit (%10) ile ortaya çıkabilir (25) ve ele gelen kitle (%12) saptanabilir. BT ve MRG'de pankreas boyun, gövde veya kuyrukta lokalize kalın duvarlı tek bir kistik lezyon olarak görülür. Sıklıkla ince bir septasyonu bazen de nodül veya kalsifikasyon görülebilir. Pankreasın müsinöz kistik lezyonları olan MCN ve IPMN'de CEA tipik olarak yüksektir, bu da müsinöz kistlerin makrokistik seröz kistlerden ayırıcı tanısında kullanılan önemli bir belirteçdir. Ancak MCN'ı IPMN'den ayırt etmede işe yaramaz. Çoğu kez MCN'ı yandal [BD (branch duct)] IPMN'den (BD-IPMN) preop ayırt etmek çok zor olabilir. Tümörün ana pankreas kanalı ile ilişkili olması BD-IPMN lehinedir. MCN'da tümör ana pankreas kanalına fistülize olmadıkça, ki bu durum patolojik olarak tanısı doğrulanmış vakaların %15'inde ERCP ile saptanmıştır, tümör ile pankreas kanalı bağlantılı değildir.

MCN premalign lezyondur. Cerrahi olarak rezeke edilmiş ve tanısı doğrulanmış 163 vakalık bir seride %5.5 in-situ, %12 invaziv kanser olmak üzere %15.5 malignite saptanmış; kanser olan hastalarda tümör çapı daha büyük (8.2 cm & 4.5 cm) ve hastalar daha yaşlı imiş (49.5 yıl & 44 yıl); kanser olan hastaların hepsinde tümör çapı 4 cm'den büyük ve mural nodül varmış, ortalama 57 aylık izlemde bir invaziv kanserli hastada nüks olmuş; 5 yıllık sürvi non-invaziv MCN'da %100 iken, invaziv kanserli hastalarda %57'ye düşmüş; cerrahi rezeksiyona bağlı mortalite saptanmaz iken %49 oranında morbidite görülmüştür (25). Bu bulgular bize MCN'da kanser sıklığının çok yüksek olmadığını, kanser gelişiminin yavaş olduğunu ve cerrahi rezeksiyonda her iki hastadan birinde komplikasyon olduğunu göstermektedir. Bu nedenle cerrahi rezeksiyon yapılacak hastaların seçimi önemlidir. Ancak buradaki hassas dengeyi tutturmak, ne hastayı invaziv kanser ne de gereksiz pankreas rezeksiyonu riskine atmamak gerekir. Zira invaziv kanser geliştikten sonra 5 yıllık sürvinin yarı yarıya azalması cerrahi için uygun durumda olan genç hastaları da invaziv

kanser gelişmeden önce saptayıp cerrahiye vermek gerektiğini göstermektedir.

MCN'da tedavi cerrahidir. Doğal seyri hala bilinmediği ve birçok hasta genç olduğundan cerrahi için kontrendikasyon olmadığı sürece tüm MCN'lı hastalarda cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Cerrahi rezeksiyon küratif olup non-invaziv MCN'da nüks görülmez. Bu genel bilgiye rağmen 2015 yılında yayınlanan AGA teknik derlemede ve kılavuzunda "tüm MCN'ın tedavisi cerrahi rezeksiyondur" dogmasını destekleyen kanıt ve yayın olmadığı bildirilmektedir (4). Ancak, aynı kılavuzda; uzun yaşam beklentisi olan genç hastalarda, lezyon pankreas gövde ve kuyruğunda lokalize, cerrahi rezeksiyon yüksek volümlü deneyimli merkezde kabul edilebilir mortalite ve morbidite ile yapılacak ise bu kriterleri taşıyan tüm MCN'lı hastalara cerrahi rezeksiyon önerilmekte; cerrahi erteleyip uzun süre yüksek rezolüsyonlu pahalı görüntüleme yöntemleri ile takip yapmanın, bir yandan hastayı anksiyeteye sokarken, bir yandan da sağlık giderlerini artıracığı vurgulanmaktadır (4). Orta yaşlı kadın hastada pankreas gövde veya kuyrukta lokalize, mural nodül yok, kist sıvı tetkikinde CEA yüksek ve lezyon küçük ise MCN olduğu öngörülüp izlenebileceğini bildiren yayınlar da vardır (24). FCG'da 4 cm'den küçük ve mural nodül olmayan MCN'ın laparoskopik sınırlı rezeksiyonu önerilmektedir (3). Kuşkusuz genelde PCL, özelde MCN'lı hastalarda tedavi ve hastalığın yönetimi hasta bazında ele alınmalı ve multidisipliner bir yaklaşımla karar verilmelidir. Opere olmayan hastalarda takibin yaşam boyu yapılmasının zorunlu olduğu unutulmamalıdır.

AGA-G'da cerrahi rezeksiyon için aday olan, ancak hemen cerrahi yapılmasını zorunlu kılacak bulgular olmayan hastalarda, her 1-2 yılda bir MRG ile sürveyans önerilirken; yaş ve ciddi komorbidite nedeni ile cerrahi rezeksiyon için aday olmayan hastaların takibi önerilmemektedir (4).

Non-invaziv MCN'da cerrahi küratif olduğu için postoperatif takip gerekmez. İnvaziv kanserli hastalarda ise lokal rekürrens ve uzak metastaz açısından her 6 ayda bir BT veya MRG tekrarlanmalıdır (20).

### **İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm**

İntraduktal papiller müsinöz neoplazm (IPMN) aşırı müsin sekrete eden ve papiller gelişim gösteren intraduktal displastik epitelden kaynaklanan, ana pankreas kanalı ve yan dallarda gross olarak görülebilen, genellikle 1 cm'den büyük

kistik dilatasyon ile kendini gösteren neoplastik epitelial tümördür. Yıllarca "müsinöz duktal ektazi" olarak isimlendirilmiştir (24). İlk dört vaka "mukus sekresyonu, ana pankreas kanal dilatasyonu ve papilla Vateri'de patulous görünüm ve orifisten mukus sekresyonu" triadı ile 1984 yılında yayınlanmıştır (17). O günden beri artan sıklıkta sayısız vaka ve vaka serileri yayınlanmaya devam etmektedir. 1990 öncesi rezeke edilen PCL'un sadece %3'ünü IMPN oluşturken, günümüzde bu oran %50'ye ulaşmıştır (24). IPMN'in sıklığındaki artış insidansla gerçek artışa bağlı olabileceği gibi, IPMN'in daha iyi anlaşılması ve kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ve rezolüsyonlarındaki artışa da bağlı olabilir.

Sıklıkla erkeklerde görülür ve 6. dekadın ortalarından sonra tanı konulur. Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte rezeke edilen PCN'un %38-50'sini oluşturmaktadır (19,24). Müsinöz kistik neoplazmların yarısından fazlası IPMN'dir. Vakaların yarısında tümör pankreas baş kısmında lokalizedir. IPMN'de etioloji bilinmemekte, bazı pankreas dışı tümörler, familial polipozis sendromları ve Peutz-Jeghers sendromu ile birlikte görüldüğü bildirilmektedir (20).

Hastaların çoğu asemptomatiktir ve genellikle insidental olarak teşhis edilir. Semptomatik hastalarda tekrarlayan akut pankreatit atakları, karın ağrısı, kilo kaybı, diyabetes mellitus ve sarılık olabilir. Yaşlı erkek hasta, akut pankreatit atağı ile başvurduğunda IPMN akla gelmelidir. İntraduktal tümör büyümesi veya mukus tıkaçlarına bağlı duktal obstrüksiyon sonucu IPMN'e sekonder kronik pankreatit gelişebilir.

DSÖ tarafından 2000 yılında IPMN displazi derecesine göre; intraduktal müsinöz papiller adenom, orta derecede displazili intraduktal müsinöz papiller adenom, intraduktal papiller karsinom, non-invaziv ve invaziv intraduktal papiller karsinom olarak sınıflandırılmış; 2010 yılında bu sınıflama düşük veya intermediate derecede displazili IPMN, yüksek derecede displazili IPMN ve invaziv kanser ile birlikte olan IPMN olarak yeniden adlandırılmıştır (17).

Makroskopik olarak IPMN'de tıkanıklık yapacak başka bir neden olmadan ana pankreas kanalı ve yan dallar tümüyle veya kısmen dilatedir; ana pankreas kanalındaki dilatasyon genellikle 5 mm'den fazla ve yan dallarda 5-20 mm arasında değişen büyüklükte kistler vardır. FCG'da ana kanal [MD (main duct)] IPMN tanısı için ana pankreas kanalındaki genişleme sınırı 5 mm'ye düşürülmüş ve böylece radyolojik yöntemle-



rin tanısıl duyarlılığının arttığı vurgulanmıştır (3). Kist duvarında mural nodül, kanalda artmış mukus skresyonuna bağlı dolma defekti görülebilir. IPMN ana pankreas kanalı veya yan dalları tutmasına göre üç ana sınıfa ayrılır: ana kanal IPMN (MD-IPMN), yandal IPMN (BD-IPMN) ve ana kanal ve yan kanalı birlikte tutan mikst tip IPMN. Klinikopatolojik olarak mikst tip IPMN, MD-IPMN ile benzerlik gösterir. MD ve mikst tip IPMN, BD-IPMN'den daha agresif seyirlidir. MD-IPMN'de ana pankreas kanalı fokal veya diffüz dilate iken, BD-IPMN'de ana pankreas kanalı ile ilişkili yan kanalların kistik dilatasyonu görülür. Bu özellik BD-IPMN'i MCN'dan ayırt etmede önemli bir göstergedir. Buna rağmen çoğu kez MCN ile BD-IPMN'i ayırmak zor olabilir. Tablo 3'te BD-IPMN ile MCN tipik bulguları özetlenmiştir. IPMN'de ana histolojik bulgu müsin sekrete eden kolumnar epitel ve hücrelerin intraduktal papiller proliferasyonu ve duktal ektazidir. Neoplastik epitelin tipine göre IPMN'in dört subtipi vardır; gastrik, intestinal, pankreatobiliyer ve onkositik (26). Bu farklı subtiplerin klinikopatolojik önemi vardır. Gastrik tip IPMN; BD-IPMN'in en sık rastlanan tipidir, MUC5AC pozitif, MUC1 negatiftir, malignite potansiyeli düşüktür ve en iyi prognoza sahiptir, fakat malignite geliştiğinde genellikle tubüler tiptedir ve agresif seyir gösterir; intestinal tip, MD-IPMN'in en sık rastlanan tipidir, MUC2 ve CD2 pozitifdir, davranışı değişkendir, kanser gelişme riski yüksektir ve gelişen kanser daha iyi seyirli kolloid tiptir; pankreatobiliyer tip en agresif seyreden tiptir. Onkositik tip genellikle non-invazivdir, MUC6 pozitifdir, daha çok büyük duktal tutulum gösterir.

IPMN'den gelişen invaziv kanser ya duktal adenokarsinomayı taklit eden agresif seyirli "tubüler tip", ya da aralarında abondan mukus bulunan scant kanser hücreleri ile karakterize

ve daha iyi prognoza sahip "kolloid tip" olabilir. FCG'a göre IPMN ve MCN'dan gelişen kanser, invaziv kanser ve minimal invaziv kanser olarak tanımlanır ve T1 tümör büyüklüğüne göre 3 alt gruba ayrılır: tümör < 0.5 cm ise T1a, 0.5-1 cm ise T1b, 1-2 cm ise T1c olarak.

MCN'da olduğu gibi IPMN de prekanseröz bir lezyondur. AGA teknik derlemede 11 çalışmanın gözden geçirilmesinde 10812 IPMN'li vakanın %25'inde invaziv kanser saptandığı belirtilmektedir (4). Valsangkar ve ark. rezeke edilmiş 851 pankreas kistik tümörü içeren seride 33 yıllık takip dönemini 1978-1989 ve 2005-2011 arası iki ana periyoda ayırarak vakaları analiz etmişler; ilk periyotta invaziv kanser oranı %41 iken 2. periyotta %12 saptanmış; invaziv kanser gelişmesindeki bu dramatik düşüşün erken tanı ve premalign lezyonların tedavisine bağlı olduğu vurgulanmıştır (19). FCG'da 20 çalışmanın analizinde 3568 IPMN'li hastada %8-66 arasında değişen oranlarda (ortalama %40.4) malignite, %30.8 invaziv kanser saptanmış; MD-IPMN, BD-IPMN ve mikst tip IPMN'de malignite oranı sırasıyla %62, %57 ve %24; invaziv kanser oranı %43, %45 ve %16 olarak bildirilmiştir (3). Malignite gelişimi için risk bulguları FCG'da yüksek risk göstergeleri ve kaygı verici bulgular olarak tanımlanmıştır (3). Malignite için yüksek risk bulguları; BT veya MRG'de pankreas başında lokalize kistik lezyon ile birlikte tıkanma sarılığı olması, ana kanal çapının 1 cm'den büyük olması, 5 mm çaplı mural nodül veya solid komponent varlığı, Kyoto kılavuzunda (8) ek olarak eğer yapıldı ise sitolojide malignite için şüpheli veya pozitif sonuç olarak tanımlanmış ve bu bulgulardan herhangi birisi bulunan hastaların ek bir tanı yöntemine gerek kalmadan cerrahi rezeksiyona verilmesi önerilmiştir. Malignite için endişe verici bulgular ise; kist çapının 3 cm'den büyük olması, kist

**Tablo 3.** BD-IPMN ve MCN tipik bulguları (Kaynak 2)

Karakteristik Özellik	MCN	BD-IPMN
Yaş	4 ve 5. dekat	6 ve 7. dekat
Cins (% Kadın)	> %95	%30
Lokalizasyon (% gövde-kuyruk)	%95	%30
Kapsül	+	-
Kalsifikasyon	Kist duvarında	-
Gross görünüm	Portakal gibi	Üzüm salkımı
İç yapı	Kist içinde kist	Kistler yan yana
MPD bağlantısı	Çok nadir	+ (Her zaman gösterilemez)
MPD	Normal veya deviyeye	Normal, dilate ise mikst tip

MCN: Müsinöz kistik neoplazm; BD-IPMN: Yan kanal intraduktal papiller müsinöz neoplazm; MPD: Ana pankreas kanalı.

duvarında kalınlaşma, ana pankreas kanalında 5-9 mm arası genişleme, non enhanced mural nodül, pankreas kanalında ani kesinti ve kesinti distalinde pankreas atrofisi, lenfadenopati varlığı ve 2024 Kyoto kılavuzunda ek olarak (8); yeni ortaya çıkmış veya kötüleşmiş diyabet ve kist çapında yılda 2.5 mm'den fazla büyüme olarak tanımlanmış ve bu bulgularından herhangi birisi bulunan hastalarda EUS-FNA önerilmiştir. Asemptomatik hastada kesitsel görüntüleme yöntemi ile saptanmış, 1 cm'den küçük kiste malignite riski çok düşük olacağından ek bir tetkike gerek olmadan 2-3 yılda bir BT/MRG ile takip önerilmiştir (3). AGA teknik derlemede görüntüleme yöntemleri esas alınarak yapılmış 37 vaka serisinde 3980 hastanın analizinde 14830 hasta-yıl takipte 112 invaziv kanser gelişmiş ve invaziv kanser gelişme riski %0.72 vaka/yıl olarak bildirilmiştir (4).

IPMN tanısında biyokimyasal testler genellikle normal sınırlardadır veya nonspesifik değişiklikler gösterir. Serum karbonhidrat antijen (CA) 19-9 ve CEA genellikle tanısal değildir. Ancak Fritz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada CA 19-9 invaziv IPMN'li hastaların %74'ünde yüksek iken, non-invaziv tümörlü hastalarda bu oran %14 imiş; CA 19-9 ve/veya CEA serum düzeyleri invaziv kanserli hastaların %80'inde yüksek iken non-invaziv IPMN'li vakalarda %18 saptanmıştır (26).

Genel olarak PCL'larını saptamada MRG'nin, BT'den daha üstün olduğu görüntülemeye dayalı prevalans çalışmalarında gösterilmiştir (%20 & %1.2-2.6). Bu lezyonların çoğunluğunun BD-IPMN olduğu bilinmektedir. Asemptomatik ve kist büyüklüğü 1 cm altında olan hastalarda invaziv kanser riski çok düşük olduğundan bu hastalarda takip dışında başka bir tetkik yapmaya gerek yoktur. Kistin 1 cm'den büyük olduğu hastalarda pankreatik protokol ile çekilmiş BT veya MRCP ile birlikte gadolinium-enhanced MRG lezyonu daha iyi tanımlayabilmek için gereklidir. FCG'da Amerikan Radyoloji Cemiyeti'nin uzlaşma raporuna atıfla, kistik lezyonda septa ve nodül saptamada ve kanal ilişkisini belirlemede MRG/MRCP'nin BT'den daha üstün olduğu belirtilmektedir (3). Ayrıca hastaya sık aralıklarla görüntüleme yöntemleri ile takip gerektiğinde, radyasyon riski olmadığı için MRG önerilmektedir. MDBT'deki teknik gelişmeler ile duktal bağlantıyı göstermede MRG/MRCP'ye benzer detaylı görüntü elde edilebilmektedir. MD-IPMN ana pankreas kanalında fokal veya diffüz genişleme gösterir. BD-IPMN'de ise genellikle pankreas başı veya uncinata proste lokalize tek kist veya üzüm salkımı gö-

rünümde kist yumağı görülür. Bazı vakalarda multifokal dağılım görülebilir. Retrospektif vaka analizlerinde %14.5-27.4 arasında multifokal görünüm bildirilmektedir (17).

Geçmişte IPNM'de standart tanı yöntemi ERCP idi. ERCP'de ana pankreas kanalında mukus birikintisine bağlı dolma defekti ile birlikte diffüz dilatasyon ve papillanın patulous görünümü ile birlikte orifisten mukus deşarjı MD-IPMN için patognomiktir. ERCP; invaziv ve komplikasyon riski yüksek bir yöntem olması nedeniyle günümüzde tanı amaçlı kullanımı sınırlıdır, hatta bazen pankreas kanalının tümünün mukusla dolu olmasından dolayı görüntü elde edilemeyebilir. Ancak bazı durumlarda sitolojik örnekleme amacı ile kullanılabilir. Günümüzde daha çok endoskopik teknolojiye gelişmelere bağlı olarak girişimsel amaçlı kullanılmaktadır.

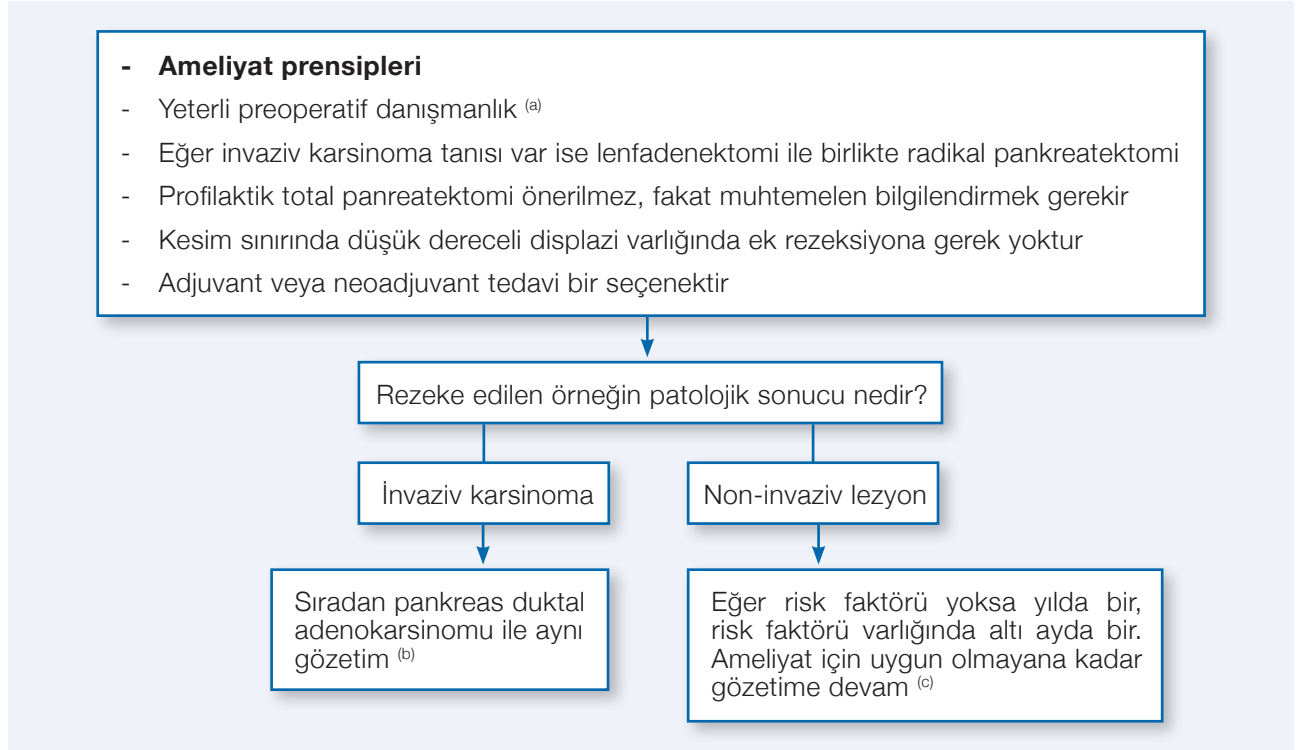
EUS, IPMN tanısı ve tiplerini ayırtetmede giderek artan sıklıkta kullanılan bir yöntemdir. EUS ile bir yandan kistik lezyonun detaylı morfolojik analizi yapılırken, diğer yandan FNA ile elde edilen kist sıvısının makroskopik, biyokimyasal (amilaz, CEA) sitolojik ve moleküler (DNA) analizine olanak sağlar. Dahası EUS eşliğinde etanol, etanol/paklitaksel enjeksiyonu ile kist ablasyonu yapılabilir (27,28). EUS'ta ana pankreas kanalında 1 cm veya üzerinde genişleme, 1 cm'den büyük mural nodül veya kist çapının 3 cm'den büyük olması malignite kriteri olarak belirtilmektedir (4,17). Ancak EUS'un operatör bağımlı olması ve pankreatik parankimi infiltre ederek maligniteye benzer görüntü veren fokal inflamasyon durumu tanı değerini sınırlar. EUS'nin kistin morfolojisine dayanan sınırlı tanısal değeri, EUS-FNA ile elde edilen kist sıvısının analizi ile oldukça artar. EUS-FNA deneyimli endoskopist tarafından yapıldığında %1-2 civarında komplikasyon (kanama, perforasyon ve enfeksiyon) oranı ile oldukça güvenilir ve iyi tolere edilebilen bir işlemdir. Profilaktik antibiyotik kullanılması, iğne girişinin sınırlandırılması ve kist içeriğinin tümü ile boşaltılması enfeksiyon ve bakteriyel inokülasyon riskini azaltır. Kist sıvısı aspire edildikten sonra görüntüsüne bakılmalıdır. Müsinöz kistlerde aşırı mukus sekresyonuna bağlı olarak aspirat yapışkan olup iğne ucundan damlarken uzar ve bu görünüm ip belirtisi olarak tanımlanır. Aspiratın biyokimyasal analizinde CEA ve amilaz bakılır. AGA teknik derlemede 450 hastayı içeren 12 çalışmanın analizinde kist sıvı amilaz konsantrasyonunun 250 U/L'den düşük olması seröz veya müsinöz kistleri ayırtetmede %44 sensitif, %98 spesifik bulunmuştur. IPMN'de ise pankreas kanalı ile bağlantı nede-

niyle MCN'dan farklı olarak amilaz yüksektir fakat genellikle psödokistte görülen değerlerden düşüktür. CEA ise MCN'a benzer şekilde yüksek bulunur. CEA 5 ng/ml'nin altında değerler psödokist ve SCN'i gösterirken, 192 ng/ml'den yüksek düzeyi %75 sensitivite, %84 spesifite ile müsinöz kist tanısını koydurur (4). Ancak benign ve malign lezyonları ayırt etmede duyarlı değildir. Cizginer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 776 hastada kist sıvı analizi yapılmış, 198 hastada patolojik tanı elde edilmiş ve buna göre müsinöz kistlerde ortalama CEA düzeyi 4703 ng/ml, non-müsinöz kistlerde 25.8 ng/ml olarak anlamlı şekilde farklı bulunurken malign ve benign kistler arasında fark saptanmamıştır (29). Malign kist tanısı için tanısal doğruluk oranı; EUS, sitoloji, CEA düzeyi için sırasıyla %66, %75 ve %62 bulunmuş; CEA'nin (cut-off değeri 109.9 ng/ml) müsinöz ve non-müsinöz kistleri ayırt etmede tanısal doğruluk oranı %86 olarak saptanmıştır (29). Brugge ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada 341 hastaya EUS-FNA yapılmış, kist sıvı analizinde tümör markırlarına bakılmış, CEA için cut-off değer 192 ng/ml bulunmuş; 112 hasta opere olarak histopatolojik tanı elde edilmiş, buna göre EUS'un; morfolojik bulgular, sitoloji ve yüksek CEA düzeyi birlikte değerlendirildiğinde müsinöz kistleri non-müsinöz kistlerden ayırt etmede sensitivite oranı tek başına CEA'dan daha yüksek olmasına rağmen (%91 & %75), spesifitesi tek başına CEA'dan daha düşük bulunduğu için kombine tetkikin müsinöz kistleri non-müsinöz kistlerden ayırt etme kabiliyetini düzeltmediği, başka bir deyişle CEA'nin cut-off değeri 192 ng/ml alındığında, tek başına müsinöz kistleri non-müsinöz kistlerden ayırt edebileceği vurgulanmıştır (30). Sonuçta kist sıvı CEA düzeyi ile müsinöz kistleri non-müsinöz kistlerden yüksek doğruluk oranı ile ayırt etmek mümkündür. Ancak malign müsinöz kistleri veya malign IPMN'i benign lezyonlardan ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Müsinöz kistler için bir diğer kist sıvısı özelliği glukoz düşüklüğüdür. Kist sıvısında glukoz düzeyinin < 50 mg/dl olması müsinöz kist tanısı için %93 sensitif, %87 spesifik bulunmuştur (7,31).

Kist sıvı sitolojisi IPMN'i, MCN'dan ayırt etmede nadiren işe yarar. Sitoloji raporlarında genel olarak "müsinöz kist" tanımlaması yapılmaktadır. Pais ve ark. IPMN tanısı alan hastalarda malign ve benign lezyon ayırımında EUS morfolojik bulguları ve kist sıvı sitoloji ve CEA, CA 19-9 düzeyini karşılaştırmışlar; CEA ve CA 19-9 düzeylerinin malign ve benign lezyonları ayırmada duyarlı olmadığını; ancak EUS morfolojik bulguları

ve sitolojinin %86 doğruluk oranı ile malign ve benign lezyonları ayırt edebildiğini göstermişlerdir (32). KRAS ve GNAS mutasyonu için kist sıvısının moleküler analiz çalışmaları devam etmektedir. Kadayıfçı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış IPMN'li hastalarda kist sıvısında KRAS ve GNAS mutasyonu ve CEA analiz edilmiş; IPMN'li hastaların %47.2'sinde GNAS pozitif iken bu hastaların %82.3'ünde KRAS mutasyonu da varmış. GNAS ve KRAS birlikte değerlendirildiğinde tanısal doğruluk oranı %76.6'dan %79.1'e; GNAS'ın CEA'ya eklenmesi ile de %66.4'ten %80.7'ye çıkmış; ancak bu kombinasyon tek başına KRAS testine üstünlük göstermemiş; üçlü kombinasyonun tanısal doğruluk oranı tek testten anlamlı olarak daha iyi bulunmuş (%86.2) ve GNAS mutasyonunun IPMN tanısı için spesifik olabileceği vurgulanmıştır (33).

IPMN'de tedavi cerrahidir. Cerrahi endikasyon kriterleri IPMN morfolojik tipine göre değişir. FCG'da MD-IPMN için malignite sıklığının %61.6 (%36-100), invaziv kanser sıklığının %43.1 (%11-81) olması ve invaziv kanserli hastalarda 5 yıllık sürevinin %31-54 gibi değerlere düşmesi nedeniyle cerrahi için uygun tüm hastalarda pankreas rezeksiyonu şiddetle önerilmektedir (3). Ancak ana pankreas kanalında dilatasyon 5-9 mm ise, bu BD-IPMN'e benzer şekilde "endişe verici bulgu" olarak değerlendirilip hemen cerrahi rezeksiyon kararı yerine BD-IPMN rezeksiyon kriterlerine göre değerlendirilebileceği belirtilmektedir. Bu önerilere rağmen bugün itibari ile MD-IPMN'de maligniteyi işaret edecek mural nodül, semptom varlığı, ana pankreas kanalı dilatasyonu dahil maligniteyi işaret eden tutarlı bir faktör yoktur. Kuşkusuz cerrahi kararında kistik lezyon bulguları yanında; hastanın yaşı, genel durumu ve ko-morbidite önemlidir. Genç, genel durumu iyi ve ko-morbiditesi olmayan bir hastada uzun yaşam beklentisi olduğundan ve invaziv kanser geliştikten sonra 5 yıllık sürvi önemli oranda azaldığından hastayı cerrahi rezeksiyona vermek hasta lehine daha ağır basmaktadır. Ayrıca kistin malign olup olmadığının en emin yolu cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon kararının bu kadar tartışılır olması uygulanacak cerrahinin pankreas rezeksiyonu gibi, morbidite ve mortalitesi yüksek bir prosedür oluşu nedeniyledir. Hasta volümü yüksek deneyimli merkezlerde bile %2 civarında cerrahi mortalite, %40 civarında operatif morbidite ve uzun dönemde hastanın diyabetes mellitus ve pankreas eksokrin yetmezliği gibi kronik hastalıklara maruz kalma riski vardır.



**Şekil 1.** IPMN'li hastaların cerrahi prensipleri ve cerrahi sonrası takip (Kaynak 8)

- a.** Tüm hastalar olağan perioperatif bilgilendirmeye ek olarak preoperatif danışmanlık sırasında IPMN'ye özgü aşağıdaki konular hakkında bilgilendirilmelidir; (1) cerrahlar genellikle ameliyathanede nihai tanının ne olacağını bilmeden cerrahi seçimler yaparlar, (2) ameliyat bulguların sınırlarda yüksek dereceli displazi/invaziv kanserlerin varlığını gösteriyorsa, rezeksiyon total panreatektomi noktasına kadar uzatılabilir, (3) operasyon sınırında, düşük dereceli displazi veya küçük indolent yan kanal IPMN parsiyel pankreatektomi sırasında remnant pankreasla birlikte bırakılabilir ve (4) negatif cerrahi sınıra sahip düşük dereceli displazide parsiyel pankreatektomiden sonra bile, IPMN'nin multifokal ilerlemesi ve ilerlemenin atlanması gibi benzersiz özellikleri nedeniyle uzun süreli postoperatif takip gereklidir.
- b.** Bulduğunuz ülkedeki, sıklıkla kullanılan, en uygun protokolü takip edin.
- c.** Klinik olarak anlamlı pankreas lezyonlarının olası gelişimi için yüksek dereceli displazi ve ailede pankreas kanseri (CQ3-4) öyküsü gibi risk faktörlerinin varlığında kalan pankreasa dikkat edin. Kurumunuzun politikasına göre; fizik muayene, görüntüleme çalışması (multidedektör bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans koanjiopankreatografi, endoskopi ultrasonografi) ve tümör belirteci/HbA1c dahil kan muayenesi kombinasyonunu kullanın. Non-invaziv lezyon nedeniyle total pankreatektomi yapılan hastalarda, postoperatif 5 yıllık gözlem sırasında sorun yaşanmaması durumunda IPMN'ye özgü izlem durdurulabilir.

BD-IPMN'de, SCG'da, mural nodül veya ana pankreas kanal dilatasyonuna bakılmaksızın 3 cm'den büyük tüm BD-IPMN'lerin rezeksiyonu önerilirken; 6 yıl sonra FCG'da bu kriterler revize edilmiştir. FCG'da maligniteyi işaret eden "yüksek risk bulguları" tanımlanmıştır, bunlar: 1) pankreas başında kistik lezyon ve hastada tıkanma ikteri olması, 2) kist içinde solid komponent bulunması, 3) ana pankreas kanalının 1 cm veya üzerinde olması. Bu bulgulardan herhangi biri olan ve cerrahi için durumu uygun olan hastada rezeksiyon önerilmektedir. FCG'da malignite için yüksek bulguları olmayan hastalarda "worrisome (endişe verici) bulgular" tanımlanmıştır. Bunlar; hastada klinik pankreatit olması, kist çapının 3 cm'den büyük olması, mural nodül varlığı, ana pankreas kanalının 5-9

mm, pankreas kanalında ani kesinti ve distal pankreasta atrofidir. Bu bulgulardan herhangi biri olan hastaya EUS-FNA önerilmektedir. EUS'da mukus olmadığı saptanmış ve kesin tanımlanmış mural nodül; duvar kalınlaşması, mural nodül veya intraduktal müsin varlığı gibi ana kanal tutulumunu gösteren bulguların olması; sitolojinin kesin veya şüpheli malignite göstermesi; bu bulgulardan herhangi biri var ise cerrahi önerilmektedir. Bu bulgulardan herhangi biri yok ise kistin büyüklüğüne göre takip önerilmektedir. Kist çapı 1 cm'den küçük ise 2-3 yılda bir; 1-2 cm ise yılda bir değişiklik olmaz ise 2 yılda bir BT/MRG ile takip; kist çapı 2-3 cm ise 3-6 ayda bir EUS veya alternatif olarak hasta genç ve uzun yaşam beklentisi var ise cerrahi düşünülebilir. Kist 3 cm'den büyük, hasta

genç ve cerrahi için uygun ise cerrahi rezeksiyon veya 3-6 ay ara ile EUS'la yakın takip yapılmalıdır. AGA-G'da ise pankreas kanalında dilatasyon ve solid komponent varlığı veya sitolojide maligniteyi destekleyen bulgu olması durumunda pankreatik cerrahi konusunda deneyimini ispatlamış referans merkezlerde pankreas rezeksiyonu önerilmektedir (5).

FCG'da önerilen cerrahi prosedür invaziv veya non-invaziv kanser içeren IPMN ve MCN'da pankreatektomi, lenfadenektomi ve splenektomi iken; malignite yok ise lenfadenektomi ve splenektomi yapılmaksızın sınırlı pankreas rezeksiyonudur (3).

Cerrahi rezeksiyon kararında, bir tarafta kistin ortadan kaldırılması ile kistin malign potansiyelini önlemek, diğer tarafta pankreas rezeksiyonunun zararları karşılaştırılmalı ve net yarar durumuna göre strateji belirlenmelidir. Şüphesiz ki benign bir lezyonun çıkarılması ile elde edilecek yarar hastaya sağlayacak plasebo etkisi dışında çok düşükken, erken evrede invaziv kanser içeren kistin çıkarılması ile elde edilecek uzun sürvi katma değeri oldukça yüksek net yararadır. Karar verilmesi bu kadar karmaşık olan bir konuda hasta için en yararlı girişim kararı gastroenterolog, cerrah, radyolog, patoloğ ve onkologdan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından verilmelidir. John Hopkins Medical Institutions'den yayınlanan bir makalede kendilerine hastalık yönetimi için refere edilen çoğunu IPMN'li hastaların oluşturduğu 262 hastadan; hastaların geldikleri kliniklerde malign kist veya malignite riski yoktan en fazla olana kadar 5 kategoride derecelendirilen 138 hastadan 11'inde multidisipliner yaklaşım ile kategorinin değiştiği (%8); geldikleri klinikten belli bir tedavi önerisi ile gönderilen 225 hastadan 10'unda multidisipliner klinik yaklaşımı ile cerrahi yerine takip olmak üzere 16 hastada tedavi kategorisinin düşürüldüğü, 22'sinde cerrahi rezeksiyon kararı verilmek üzere 52 hastada kategorinin yükselerek toplam 68 hastada kategorinin değiştiği (%30.2) bildirilmiştir (34). Hastaların üçte birinde hasta yönetiminin değişmesi genel olarak tüm PCL'da, özelde IPMN'de multidisipliner yaklaşımın önemli ve gerekli olduğunu desteklemektedir.

Pankreas cerrahisi sonrası takibin AGA-G'da invaziv kanser veya displazi olan hastalarda 2 yılda bir MRG ile yapılması önerilmektedir (5). FCG'da ise IPMN'de residuel lezyon kalma ihtimaline göre hastaların takibinin aşağıdaki şekilde yapılması önerilmektedir: 1) multifokal BD-IPMN'li hastalarda

remnant pankreasta IPMN olduğu biliniyor ise bu hastaları nonrezekte IPMN gibi takip, 2) rezeksiyon sınırı normal pankreas dokusu veya non-displastik değişiklikler gösteriyor ise 2 ve 5 yıl sonra muayene, 3) düşük dereceli ve intermediate displazi olan hastalarda invaziv kanser gelişiminin kanıtı olmamakla birlikte yılda 2 kez hikaye, fizik muayene ve MRCP, 4) invaziv kanserlerde takip pankreatik duktal adenokarsinoma gibi yapılmalıdır (3).

IPMN'li hastalarda sıklıkla pankreas dışı neoplazmlara rastlanır ve bildirilen insidans %2-30 arasında değişmektedir. Tutulan pankreas dışı organların dağılımı ırk ve bölgelere göre farklılık gösterir. Batı ülkelerinde deri, meme, böbrek ve prostat neoplazmları sık görülürken, Asya'da gastrointestinal sistem tutulumu daha sıktır. Pankreas dışı neoplazmı olan IPMN'li hastaların %80'inde pankreas dışı neoplazm ilk değerlendirme sırasında veya rezeksiyon sonrası takip döneminde, kalan %20'sinde ise IPMN'nin takip döneminde teşhis edilir. IPMN'in yaşlı hastalarda sık görülmesi, ileri kesitsel görüntüleme yöntemlerinin sık kullanımına bağlı olarak IPMN'lerin ve pankreas dışı neoplazmların daha fazla teşhis edilmesine yol açmıştır. Ancak IPMN'li hastalardaki pankreas dışı neoplazm sıklığı, her ülkenin nüfus temelli toplum taramalarında görülen sıklık ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu için ekstra pankreatik neoplazmlar için ek bir taramanın gerekli olmadığı bildirilmektedir (8).

### Solid psödopapiller neoplazm

Solid psödopapiller neoplazm (SPN), solid veya psödopapiller yapılar gösteren monomorfik epitelial hücrelerden oluşmuş düşük dereceli malign neoplazmdır. Tümörde hemorajik kistik dejenerasyon sıktır. Belirgin olarak pediatrik yaş grubu ve genç kadınlarda görülür (8,17,35). Ortalama tanı yaşı 20 veya 30'lu yaşlar olmasına rağmen 8 yaşında tanı konulmuş vakalar vardır (35). Karın ağrısı, ele gelen kitle, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma ve sarılık görülebilir. Yetişkin hastaların %30'unda lezyon insidental olarak saptanırken, pediatrik hastalar %60 oranında ele gelen kitle ile başvurmaktadır (35). Pediatrik yaş grubunda pankreas başı, yetişkinlerde gövde ve kuyrukta lokalizasyon sıktır (35).

Makroskopik olarak büyük, yuvarlak, genellikle 8-10 cm çapında tek kitle halinde görülür, SPN'nin çocuklarda yetişkinlerden daha büyük boyutta olduğu bildirilmektedir (35). Kesit yüzeyinde hemoraji, nekroz ve kistik dejenerasyon

karışımı bölgeler ve solid alanlar görülür. Sınırları belli ve lobüle kontürlü olabilir. Mikroskopik olarak solid psödopapiller komponent ile hemorajik-nekrotik psödokist komponentinin kombinasyonundan oluşur. Solid komponent; ince duvarlı vasküler yapıları içeren miksoid stromal bantlar ve monomorfik hücrelerden oluşur. Monomorfik hücreler ayrıldıktan sonra geriye neoplastik hücreler ve miks stromadan oluşan psödopapiller yapılar kalır. Neoplastik hücreler berrak vakuolize sitoplazmalı eozinofilik hücrelerdir. Müsin yoktur. SPN'da malign davranış histolojik kriterleri olmadan perinöral invazyon, anjioinvazyon, çevre dokuya infiltrasyon ve metastaz görülebilir. Bu özellik nedeniyle SPN "düşük dereceli malign neoplazm" olarak sınıflandırılır.

BT'de iyi sınırlı, yumuşak doku içinde nekrotik alanlar barındıran kalın ve kapsüllü kitle şeklinde görülür. Periferik kalsifikasyon vakaların 1/3'ünde vardır ve septa görülmez. MRG'de iyi sınırlı T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek ve düşük sinyal karışımı tümöral lezyonlar olarak görülür. EUS'da iyi sınırlı hipoekik mass görüntüsü verir. EUS-FNA yapıldığında kist sıvısı nekrotik debris içerir, CEA düşüktür.

SPN'in tedavisi cerrahidir. Komplet rezeksiyondan sonra hastaların %85-95'i kür olur. Cerrahi rezeksiyonun mortalitesi %2 ve cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıllık sürvi %95 civarında olup; lokal invazyon, rekürrens ve hatta metastaza rağmen uzun sürvi bildirilmektedir (35).

## PCİ'DA TANI YÖNTEMLERİ ve YENİ GELİŞMELER

Asemptomatik veya insidental PCL başlangıç olarak sıklıkla TUS ve BT ile incelenmektedir (36). Bu başlangıç görüntüleme yöntemleri ile lezyonun büyüklüğü, lokalizasyonu ve gross morfolojik görüntüsü hakkında konu ile ilgili bazı bilgiler elde edilir ve PCN'in, PPC'den ayrımı amaçlanır. Ancak çalışmalar başlangıç inceleme ile PPC'in PCN'dan ayrımında %10-37 oranında yanlış tanı konulduğunu göstermektedir. Bu başlangıç tanılama testleri ile PCL'un tanılama karakteristiklerini ortaya koymak ve risk değerlendirmesini yapmak için; örneğin duktal bağlantı, kist içeriği, mural nodül ve septa gibi gerekli olan detaylı morfolojik bilgileri ortaya koymak çoğu kez mümkün olmaz. Wortman ve ark. dual energy BT ile görüntü kalitesi artırılarak insidental lezyonlarda benign lezyonları, malignite şüphesi olan lezyonlardan ayırmanın mümkün ola-

cağını ve başka bir tanı yöntemine gerek kalmadan IPCL'un yönetiminin yapılabileceğini bildirmişlerdir (37). Ancak tanı yönteminin teknik performansı yanında görüntülerin değerlendirilmesinin operatör bağımlı olduğunu da unutmamak gerekir. Lee ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada MRG ile tetkik edilmiş 616 hastanın görüntüleri tekrar incelenmiş, 83 hastada IPCL saptanmış ve bu hastalardan sadece %31'inde IPCL'un raporlandığı tespit edilmiştir (13). Başka bir çalışmada MDBT ve MRG ile 3 cm'den küçük PCL'nun morfolojik bulgularını değerlendirmede 2 okuyucu arasında mükemmel uyum olduğu gösterilmiştir (38). de Jong ve ark. ise MRG ile PCL'nu sınıflandırmada gözlemci uyumunun hayal kırıklığı yarattığını bildirmişlerdir (39). Sahani ve ark., cerrahi rezeksiyon öncesi birbirinden habersiz 2 okuyucu tarafından MDBT bulguları değerlendirilen 114 hastada büyüklükleri 31-160 mm arasında değişen 130 PCL saptamışlar; müsinöz ve non-müsinöz kistleri ayırma performansını 1 ve 2. okuyucu için sırası ile %85 ve %82; agresif biyolojiyi öngörme performansını %86 ve %85 bulmuşlar; MDBT'nin PCL'nun morfolojik bulgularını belirlemede, müsinöz kistleri non müsinöz kistlerden ayırmada ve agresif biyolojiyi göstermede yeterli bulgu verdiği yorumunu yapmışlardır (40). Yüksek rezolüsyonlu kesitsel görüntüleme yöntemlerinin PCL'nin tespiti, neoplastik ve neoplastik PCL'nu ayırt edebilme ve neoplastik lezyonun biyolojik agresif davranışlarını belirlemedeki performansları oldukça ümit verici görünmektedir. Ancak özellikle küçük kistlerin morfolojik bulgularını tanımlamada ve BD-IPMN'de kist kanal ilişkisini göstermede MDBT yetersiz kalabilmektedir. MDBT ile MRG/MRCP'nin 3 cm'den küçük PCL morfolojik ve biyolojik agresivitesini karşılaştıran bir çalışmada patolojik olarak tanısı doğrulanmış 30 hastada 38 kistin analizinde MRG kistin morfolojik bulgularını göstermede MDBT'den daha iyiyken, müsinöz ve non-müsinöz kistleri ve agresif biyolojiyi belirlemede her iki yöntemin performansları benzer bulunmuş; spesifik tanıyı göstermede her iki yöntem de yetersiz kalmıştır (%39.5 & % 44.7) (38).

PCL'da spesifik tanıyı göstermede en duyarlı yöntemin EUS-FNA olduğu bildirilmektedir (41-43). PCL, radial veya lineer EUS ile kolayca saptanabilmektedir. Ancak tüm PCL için EUS yapmak gerekmez. FCG ve AGA-G'da hangi hastalara EUS yapılacağı belirtilmektedir (3-5). FCG'da MCN ve IPMN için EUS önerisi endişe verici bulgulardan herhangi biri olan hastalar için önerilmektedir. Bu bulgular; pankreatit varlığı, kist

çapının 3 cm ve üzerinde olması, kist duvarında kalınlaşma, ana pankreas kanalının (MPD) 5-9 mm olması, MPD'de ani kesinti, distalda parankim atrofi ve lenfadenopati varlığıdır (3). AGA-G'da ise takipte olan hastalarda kist özelliklerinde anlamlı değişiklik varsa, solid komponent geliştise, kist çapı 3 cm veya üzerinde ise EUS-FNA endikasyonu olduğu ifade edilmektedir. Ancak bu önerinin diğer AGA önerilerinde olduğu gibi kanıt değerinin çok düşük olduğu ve koşullara bağlı bir öneri olduğu vurgulanmıştır (5).

EUS'da pankreasın hiperekojen parankiminden içi sıvı dolu hipoekoik kistleri ayırt etmek kolaydır. EUS ile PCL kolayca saptamaya ek olarak birçok morfolojik kriter kullanılarak çeşitli tipteki kistleri de birbirinden ayırt etmek olasıdır (41). Genellikle kistin lokalizasyonu EUS yapmadan önce diğer görüntüleme yöntemleri ile belirlenmesine rağmen, EUS ile pankreas baş ve uncinata prosten başlayıp kuyruk kısmına kadar tüm pankreası detaylı incelemek mümkündür. Kist ile birlikte pankreas kanalında dilatasyon ve kitle görülmesi kistik lezyonun spesifik tanısını belirlemeye fırsat verir. Kistin morfolojik özelliklerini belirlemede radial ve lineer EUS eşit performans göstermesine rağmen FNA için lineer ekoendoskop gereklidir.

PCL tanısında rezeke dokudan elde edilen histolojik tanı standart alındığında EUS ile görüntülemenin tanılabilirlik oranı %40-%96 arasında değişmektedir (42). EUS performansını etkileyen önemli faktörlerden biri endosonografi yapan kişinin deneyimidir. Ahmad ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastaların klinik ve cerrahi histopatolojisinden habersiz 8 deneyimli endosonografırdan, histopatolojik tanısı belli, 31 hastaya ait EUS videotapelelerini inceleyerek her bir vaka için; anormal pankreas kanalı, anormal parankim, margin, solid komponent, debris ve septa gibi bulguları değerlendirmeleri ve her bir lezyon için neoplastik veya non-neoplastik tanımı ve spesifik tanıyı belirlemeleri istenmiş. Sonuçta neoplastik ve non-neoplastik lezyon ayırımında, dilate pankreas kanalı, debris ve septasyon belirlemede gözlemci uyumu iyi olmasına rağmen; solid komponent varlığını belirleme orta; lezyonun kontürü ve anormal pankreas parankimini değerlendirmede çok az uyum olduğu saptanmıştır (43). Bazen radyolojik yöntemler ile saptanan kist EUS'da görülmeyebilir. Bunun birkaç açıklaması olabilir. En önemlisi kistik lezyon ekstrapankreatik lokalizasyonlu olabilir. BT'de pankreatik olduğu ifade edilen kistler mesenterik veya renal

orijinli olabilir veya dilate pankreas kanalı veya safra yolu kesitsel görüntülemeye pankreas kisti gibi görülebilir, hatta içi sıvı dolu duodenal divertikül pankreas kistini taklit edebilir (41). EUS performansını artırmak için kontrast-enhanced EUS kullanımı ile pankreas kanalının daha kolay görüntüleneceği, kist ile pankreas kanalı arasındaki bağlantının daha kolay saptanacağı, IPMN'li hastalarda MPD'da görülen solid komponentin, müsinöz kitle veya tümöral oluşum ayırımının daha kolay yapılacağı belirtilmektedir (42,44). IPMN'de malignite bulgusu olan 4 mm'den büyük lümen protrüzyon yapan lezyonun varlığı intraduktal ultrasonografi ile gösterilebilmektedir (45).

PCL spesifik tanısında EUS eşliğinde yapılan FNA ve kist sıvı analizinin katkısı oldukça fazladır (42,44,46). EUS-FNA ile örnekleme başarısı ve tanılabilirlik oranları sırasıyla %91-98 ve %79-90 arasındadır (45). Örnekleme için 19, 22 ve 25 gauge iğneler kullanılmaktadır. İğne kalınlaştıkça, örneğin 19 gauge iğne ile daha fazla miktarda örnek elde edilmekle birlikte işlem daha zor olmakta ve komplikasyon artmaktadır. 19-22 gauge iğne arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmekte ve 22 gauge iğne önerilmektedir (45). Ancak müsin gibi kalın sıvıyı aspire etmede 19 gauge daha yararlı olabilir (47). EUS-FNA'nın en sık rastlanan komplikasyonları; kist içi kanama, enfeksiyon, karın ağrısı ve pankreatittir. Komplikasyon oranı farklı yayınlarda %0-10 arasında değişmektedir (45). PCL'da EUS-FNA komplikasyonunun pankreas solid lezyonlarından daha fazla olduğunu gösteren yayınlar vardır. Wiersema ve ark. 1997 yılında 457 hastada 22'si kistik olmak üzere 557 farklı organ lezyonuna 21-25 gauge iğne ile EUS-FNA yapmışlar; komplikasyon oranını solid lezyonlar için %0.5, kistik lezyonlar için %14 olarak oldukça yüksek bir oranda bulmuşlardır (48). Teknik gelişmeler ve deneyim arttıkça PCL'da EUS-FNA'nın daha güvenle yapılabildiğini yakın tarihli çalışmalar göstermektedir. ASGE Standarts of Practice Committee tarafından 2016 yılında yayınlanan derlemede, 909 PCL'lu hastayı içeren 51 çalışmanın analizinde EUS-FNA'nın yan etkileri %2.7 olarak saptanmıştır (42). Kist içeriğinin tamamen boşaltılması, profilaktik antibiyotik başlanması ve kist içine iğne giriş sayısının azaltılması ile enfeksiyon ve bakteriyel kontaminasyon riski azalacaktır (47). ASGE kılavuzunda PCL'da EUS-FNA yapıldıktan sonra 3-5 gün antibiyotik devam edilmesi önerilmektedir (42). EUS-FNA'da kist tamamen kollabe oluncaya kadar sıvı aspire edilmeli, kist

duvarından ve var ise solid komponent ve mural nodülden biyopsi alınmalıdır. Ancak kist kollabe olduktan sonra duvarın netliği bozulabileceğinden duvar biyopsisi kist boşaltıldıktan önce alınmalıdır.

Kist sıvısı analize gönderilmeden önce çıplak gözle incelenmelidir. Aspire edilen sıvı iğne ucundan zor damlıyor ve ip şeklinde 1 cm uzuyor ve bu görünüm 1 saniye devam ediyor ise bu bulgu "string sign" olarak tanımlanmaktadır ve müsinöz kistik lezyonlar için oldukça (%95) spesifiktir (47).

Kist sıvısı analizinde biyokimyasal testler, tümör markırları, moleküler testler ve sitolojik inceleme yapılır.

Biyokimyasal testlerden en sık kullanılanı amilazdır. Amilazın 250 U/L'den az olması psödokisti ekarte ettirir. CEA müsinöz kistleri non-müsinöz kistlerden ayırtetmede oldukça değerli bir tümör markırlıdır. CEA'nın 192 ng/ml'den fazla olması müsinöz kist tanısı için %85 spesifik, %73 sensitif; 5 ng/ml altındaki değer ise psödokist, SCN ve SPN için %95 spesifiktir. van der Waaij ve ark. tarafından PCL ayırıcı tanısında kist sıvı analizinin önemini gösteren 450 hastayı içeren 12 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş; amilaz düzeyinin 250 U/L'den az olması SCN, MCN ve müsinöz kistadenokarsinom (MCAC) için %98 spesifik, %44 sensitif; CEA'nın 5 ng/ml'den düşük olması SCN ve PPC için %95 spesifik, %50 sensitif; CEA'nın 800 ng/ml'den fazla olması, MCN ve MCAC için %98 spesifik, %48 sensitif; CA 19-9'un 37 U/ml'den düşük olması SCN ve PPC için hayli spesifik (%98) ancak çok az (%19) sensitif bulunmuştur. Sitolojik analizde ise MCAC'li hastaların %48'inde malign hücre gösterilmiştir (49). Bu toplu değerlendirmeden görüldüğü üzere kist sıvı amilaz ve tümör belirteçleri hayli spesifik olmalarına rağmen sensitiviteyi oldukça düşüktür. Kist sıvı analiz sonuçları ve işaret ettiği patolojiler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Aspirat 0.5 cc gibi çok az miktarda elde edildiğinde genellikle biyokimya ve tümör markırları bakılmaz ve bu durumda DNA analizi işe yarar. KRAS mutasyonu müsinöz kistlerin ayırımı için yüksek oranda spesifiktir. KRAS mutasyonu ile birlikte heterozigot mutasyon kaybı malign kist için %94-96 spesifiktir (50). KRAS, GNAS ve CEA üçlü test ile IPMN'de %86 oranında doğru tanı konulabildiği bildirilmektedir (33).

Kist sıvısının moleküler analizi konusunda çalışmalar devam etmektedir. Springer ve ark tarafından PCL'da klinik bulgulara moleküler markırların eklenmesi ile doğru tanı oranının artabileceğini gösteren çok merkezli retrospektif bir çalışmada rezeke PCL'u bulunan 130 hastanın kist sıvısında GNAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, RNF43, BRAF, SMAD4, TP53 mutasyonu ve CDNK2A, RNF 43, TP53 VHL tümör süpresör lokusta heterozigot mutasyon kaybı incelenmiş. Moleküler markırlar ve klinik bulgular beraber değerlendirildiğinde PCL'nın %90-100 sensitivite ve %92-98 spesifisite ile doğru sınıflandırılabilirliği gösterilmiştir (51).

ASGE 2016 gözden geçirmesinde EUS-FNA ve kist sıvı analizi konusunda yapılan öneriler kuvvetliden (+), zayıf (-) doğru aşağıdaki gibidir (42):

1. EUS-FNA 3 cm'den büyük herhangi bir PCL veya kesitsel görüntüleme yöntemlerinde epitelial nodül, dilate pankreas kanalı veya şüpheli kitle lezyonu var ise (+++) yapılmalı
2. Kesitsel görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak saptanmış asemptomatik hastalarda 3 cm'den küçük ve mass ve epitelial nodül olmayan veya pankreas kanalı normal olan kişilere EUS-FNA opsiyoneldir (++-)
3. EUS-FNA ile elde edilen kist sıvısında başlangıç test olarak amilaz, CEA ve sitoloji bakılmalıdır (+++)

**Tablo 4.** Kist sıvı analiz sonuçları ve tanısal değerleri (Kaynak 48'ten adapte edildi)

Kist Sıvı Testi	Testin Tanısal Değeri	İşaret Ettiği Patolojik Durum
String sign	%95 spesifik	Müsinöz kist
Amilaz < 250U/L	%98 spesifik	Psödokisti ekarte ettirir
CEA < 5 ng/ml	%95 spesifik	Seröz kist ve psödokist
CEA > 192 ng/ml	%85 spesifik	Müsinöz kist
Glukoz < 50 mg/dl	%93 sensitif %89 spesifik	Müsinöz kist
Kist sıvı sitolojisi	%63 sensitif	Müsinöz veya malign kist
Kist duvar sitolojisi	%29 tanısal değeri artırır	Müsinöz veya malign kist

CEA: Karsinoembriyonik antijen.



4. Başlangıç testler yetersiz ise tedaviyi değiştirebilecek moleküler testler önerilir (+ + -)
5. PCL'da EUS-FNA yapılacak hastalara profilaktik antibiyotik verilmelidir (+ + + -)
6. MD-IPMN kuşkusu var ise ERCP, pankreatoskopi, intraduktal ultrasonografi yararlı olabilir (+ + -)

### PCN Tanısında Yeni Yöntemler

#### Optik koherens tomografi

Optik koherens tomografi (OCT) bir interferometrik teknik olup yakın infrared ışığı kullanır. Optik yansımaların ölçümü ile mikron skalada kesitsel görüntülerin elde edilmesine olanak sağlayan non-invaziv bir yöntemdir (17). Rezeke edilmiş 66 pankreas dokusunda histoloji altın standart alınarak patoloji ve OCT sonuçları arasındaki korelasyon değerlendirilmiş; OCT okuyucusu histolojik sonuçtan habersiz imiş; müsünöz kistleri non-müsünöz kistlerden ayırt etmede OCT %95 sensitif bulunmuş ve gözlemci uyumunun mükemmel olduğu gösterilmiştir (52).

#### Konfokal lazer endomikroskop

Endoskopi sırasında patolojik görüntülere benzer şekilde görüntüler elde edilmesine olanak sağlayan virtual biyopsi için kullanılan yararlı bir yöntemdir (17,44). Konfokal lazer endomikroskopta (CLE) işlem ya endoskopun forseps kanalından gönderilen bir prob [prob bazlı CLE (pCLE)] ile, ya da ekoendoskopun 19 gauge FNA iğnesi içinden geçirilen ve pCLE'de kullanılan probdan çok daha küçük mini prob [iğne bazlı CLE (nCLE)] ile yapılır. Barret özofagusta yüksek rezolüsyon endoskopa pCLE eklendiğinde yüksek dereceli displazi (HGD) saptama oranının anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir (53). Konda ve ark tarafından yapılan PCL'na yönelik 2 çalışmadan ilkinde nCLE'nin teknik başarısı irdelenmiş ve 18 hastadan 17'sinde teknik başarı sağlandığı, 10 hastada çok iyi görüntü kalitesi elde edildiği, ancak 2 hastanın hastanede yatmayı gerektirecek pankreatit atağı geçirdiği belirtilerek yöntemin performansı hakkında yorum yapılmamış ve çalışmaların devam etmesi gerektiği bildirilmiştir (54). Araştırmacılar, 2 yıl sonra yayınladıkları 2. çalışmada ise PCL olan 66 hastada nCLE sonuçlarını değerlendirmişler; epitelial villöz atrofiyi saptamada yöntemin spesifite ve pozitif prediktif değeri %100 saptanırken, sensitivite ve negatif prediktif değeri %50'de kalmış, otörler yöntemin hayli spesifik olması-

na rağmen sensitivitesinin düşük olduğunu ve çalışmalarının devam ettiğini belirtmişlerdir (55).

#### Kistoskopi

PCL içine 19 gauge FNA iğnesi ile girildikten sonra bunun içerisinden geçirilen SpyGlass probu ile kist duvar yapısı ve içeriğini inceleme yöntemidir (44).

#### Kistoskopi ve nCLE kombinasyonu

PCL'de tanısal performansı artırmak amacı ile kistoskopi ve nCLE'in kombine edilmesi esasına dayanan bir yöntemdir. Nakai ve ark. tarafından yapılan prospektif DETECT çalışmasında (Diagnosis of pancreatic cyts: endoscopic ultrasound, through-the-needle confocal laser induced endomicroscopy and cystoscopy trial) 30 PCL'lu hasta üç gruba ayrılarak, 10'unda kistoskopi, 10'unda nCLE, 10'unda kombine yöntem kullanılmış, kistoskopide müsün ve papiller projeksiyon görülmüş; patolojik tanı elde edilmemiş; ancak hasta gruplarında kistoskopi, nCLE ve kombine yöntemin sensitivitesi sırası ile %90, %80 ve %100 saptanmış ve kombine yöntemin klinik tanı ile korelasyonu çok yüksek bulunmuş, 2 hastada (%7) pankreatit görülmüştür (56). Çalışmanın sonuçları oldukça iyi görünmekle birlikte PCL tanısında da altın standart olan patolojik tanının olmayışı önemli bir eksiklik. Henüz rutin klinik uygulaması olmayan bu yeni yöntemlerin PCL tanısına katkıda bulunacağı kuşkusuzdur. Konu ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

### PCL TEDAVİSİ

Pankreas kistlerinde tedavi cerrahi ve cerrahi dışı yöntemlerden EUS eşliğinde endoskopik kist ablasyonu ile yapılır.

#### PCL'da Cerrahi Tedavi

MCN ve IPMN'de preoperatif ve intraoperatif displazi derecesini belirlemek zor olmasına rağmen, birçok PCN'da TUS, BT, MRG/MRCP, ERCP, EUS ve EUS-FNA ile cerrahi öncesi ciddi invaziv kanser belirlenebilir. Bu gibi hastalarda tümörün lokalizasyonu ve yayılımına göre lenf nodu disseksiyonu ile birlikte pankreatoduodenektomi, sol pankreatektomi veya total pankreatektomi standart cerrahi tedavi yöntemidir. IPMN'de cerrahi rezeksiyon sınırı intraoperatif frozen incelemesi ile hastaliksız bölge edilmesi rehber alınarak belirlenir. Eğer cerrahi sınırdan invaziv kanser veya HGD var ise rezeksiyonun genişletilmesi zorunludur. Klinik, radyolojik, sitopatolojik veya

serolojik malignite kuşkusu olmayan MCN ve BD-IPMN'lerde eksizyon, enükleasyon, unsinektomi gibi fokal non-anatomik rezeksiyonlar yapılabilir. Ancak non-anatomik rezeksiyonların nadir fakat olması muhtemel müsin kaçağı sonucu psödomiksoma peritoneiye yol açma ihtimali vardır, yüksek oranda pankreatik fistül meydana gelebilir ve potansiyel olarak rezidü neoplazmın rekürrensi olabilir (3). Pankreas rezeksiyonu hasta volümü yüksek spesiyalize merkezlerde yapıldığında, ki böyle olması gerekir, operatif mortalite %1'in altındadır. AGA teknik derlemede ABD ulusal kaynaklı verilere göre 729 hastada operatif mortalite %6.6 olarak pankreas adenokanser ile aynı rapor edilirken; literatür taramasından elde edilen 5790 hastayı içeren 77 hastanın sonuçlarına göre mortalite %2.1, morbidite hala %30 olarak bildirilmiştir (4). En sık rastlanan komplikasyon pankreatik fistül olup %20 civarında görülmektedir. Pankreatik fistül oranı bir cerrahi seride lezyonun histopatolojisine göre benign patolojide %36 gibi daha yüksek iken, premalign kistlerde %16, malign kistik neoplazmlarda ise %14; yapılan rezeksiyonun tipine göre pankreatoduodenektomide %10, distal pankreatektomide %33, kist enükleasyonunda %27 saptanmış; postoperatif hastanede kalış süresi benign grupta 15 gün, premalign grupta 11 gün, malign grupta 13 gün olarak bildirilmiştir. Bu seride bir intraabdominal apse, bir psödokist ve bir ince bağırsak obstrüksiyonu olmak üzere %6 geç komplikasyon bildirilmiş ve bu komplikasyonların geliştiği hastaların hepsinde patolojinin premalign olduğu vurgulanmıştır (57). Valsangkar ve ark. 33 yıl içinde opere ettikleri, çoğunluğu insidental olarak saptanan IPMN'in oluşturduğu 851 hastanın analizinde mortalite %0.5, postoperatif komplikasyon %38, 5 yıllık sürvi %87'dir (19). Cerrahi serilerde bu bulguların elde edilmesi son derece önemlidir. Zira pankreas rezeksiyonu gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir cerrahi işlem kararını verirken bir yanda lezyonun malign potansiyeli, diğer yandan cerrahiden elde edilecek yarar ne kadar -her hasta için bu tartışılmalı- ne hastayı invaziv kanser riskine atmak için tedaviden mahrum bırakmalı ne de benign bir lezyon için mortal olmasa bile cerrahinin yüksek morbidite riskine maruz bırakmalıdır. En doğrusu multidisipliner bir yaklaşım ile bilimsel verilere dayanarak PCL'lu hasta yönetiminin yapılmasıdır.

### Cerrahi Sonrası Takip

Histolojik olarak invaziv kanser kanıtı olmayan SCN, MCN, pankreatik kistik endokrin neoplazmın takibi gerekmez. IPMN'de ise residüel pankreasta %15-25 oranında yeni IPMN

gelişme riski ve birlikte pankreatik duktal adenokarsinoma gelişme riski nedeniyle IPMN olduğu kanıtlanmış tüm hastaların sürveyansı gereklidir (24). İnvaziv IPMN ise pankreatik duktal adenokarsinoma protokolü ile izlenmelidir. Non-invaziv IPMN residü pankreas bulguları esas alınarak izlenir. Residü pankreasta kist yoksa sürveyans 2 yılda bir kesitsel görüntüleme ile yapılmalıdır. Cerrahi sınırdaki düşük veya orta dereceli displazi var ise 6 ayda bir görüntüleme ile takip edilmelidir. Postoperatif takipte BT radyasyon riski, EUS invaziv olması nedeniyle önerilmemekte, MRG ise daha pahalı olmasına rağmen non-invaziv, radyasyon riski yok ve yüksek rezolüsyonlu olması nedeniyle tercih edilmelidir (4). IPMN için cerrahi prensipler ve postoperatif takip Şekil 1'de özetlenmiştir.

### Cerrahi Dışı Tedavi Yöntemleri

Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya genel durumu cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda endoskopik kist ablasyonu yapılmaktadır.

### Endoskopik kist ablasyonu

Son zamanlarda PCL'da serum fizyolojik, etanol tek başına veya paklitaksel kombinasyonu ile EUS eşliğinde yapılan endoskopik kist ablasyonu cerrahiye alternatif olarak önerilmektedir (58-60). Endoskopik kist ablasyonu için uniloküler veya lokul sayısı 3-6 arasında olan oligoloküler, 3-4 cm büyüklüğünde ve ana pankreas kanalı ile bağlantısı olmayan kistler seçilmelidir. Etanol ile kist ablasyonunun serum fizyolojiktan üstün olduğu (58), etanola kemoterapötik bir ajan olan paklitaksel eklenmesi ile başarı oranının daha da arttığı gösterilmiştir (60). Kist rezolüsyonunun %33-79 arasında sağlandığı; küçük kistlerde, tekrarlayan etanol enjeksiyonu veya etanol-paklitaksel kombinasyonu ile başarı oranının arttığı bildirilmektedir. İşleme bağlı komplikasyon oranı %12 civarında olup; karın ağrısı, fokal peritonit, pankreatit, ateş, perikistik spillage, splenik ven obliterasyonu ve portal ven trombozisi bildirilen komplikasyonlar arasındadır (58-60).

EUS eşliğinde radyofrekans ile kist ablasyon tedavi sonuçları yakın tarihte yayınlanmıştır. Çok merkezli pilot çalışmada monopolar radyofrekans probu ile 6'sı PCN, 2'si nöroendokrin tümör 8 hastada endoskopik ablasyon yapılmış; PCL'lu 6 hastadan 2'sinde tam, 3'ünde %48 kist rezolüsyonu sağlanmış, 2 hastada hafif karın ağrısı dışında majör komplikasyon görülmemiştir (61). Endoskopik ablasyon tedavisinin bu erken so-

nuçları ümit verici olmasına rağmen neoplastik kistlerde tam epitelial ablasyonun olup olmadığı belli değildir (58). FCG'a göre kist ablasyon tedavisinden sonra kist kollapsı nedeniyle görüntüleme yöntemlerinde görüntü elde etmenin mümkün olmadığı; dahası kistin cerrahi ya da endoskopik ablasyonuna rağmen duktal adenokarsinoma riskinin devam etmesi veya IPMN'li hastalarda yeni lezyon gelişme riski nedeniyle kesitsel görüntüleme yöntemleri ile takibin devam etmesi gerektiği bildirilmektedir (3,62). Bu sınırlamalar dikkate alındığında endoskopik kist ablasyonunun seçilmiş merkezlerde ve cerrahi rezeksiyon için engel bulunan veya kabul etmeyen hastalara uygulanması önerilmektedir.

### ASEMPTOMATİK (INCIDENTAL) PCL, DOĞAL SEYİR

Yukarıda anlatılan tedavi yöntemlerinin orta-yüksek etkinlik oranlarına rağmen yüksek morbiditeleri ve özellikle cerrahi tedavide benign lezyonlarda daha fazla bildirilen morbidite oranları, PCL'ını, özellikle de asemptomatik hastalarda saptanan insidental lezyonları takip mi tedavi mi etmeli ikilemini gündeme getirmektedir. Bu nedenle bu bölümde asemptomatik veya insidental PCL'nun doğal seyri konusunda yapılan çalışmaların sonuçları analiz edilerek konu tartışılacaktır.

Morris-Stiff G ve ark. (63) tarafından asemptomatik PCN'in doğal seyri konusunda yapılan özgün çalışmada, multidisipliner pankreas ekibi tarafından 2000-2009 yılları arasında prospektif olarak izlenen 540 hastadan asemptomatik PCL'lu 338 hastanın sonuçları elektronik kayıtlardan derlenerek analiz edilmiştir. Ortalama yaşı 67 yıl, 228 kadın, 110 erkek kayıt tarihlerinden itibaren ortalama 5.1 yıl izlenmişler. Kistler başlangıçtaki büyüklüklerine göre  $< 1.5$  cm ve  $> 1.5$  cm olarak ikiye ayrılmış; 84 hastada kist büyüklüğü  $< 1.5$  cm olup bu grupta başlangıçtaki ortalama kist çapı 1 cm (0.6-1.2 cm), 4 hastada mural nodül, 1 hastada renal cell ca öyküsü varmış; bu hastalara EUS-FNA yapılmış, kist sıvı analizi MCN bulgusu verdiği için 5 hastaya (%6) cerrahi rezeksiyon uygulanmış; histopatolojik olarak 2 hastada BD-IPMN, 1 hastada SCN, 1 hastada renal ca metastazı ve 1 hastada kronik psödokist tespit edilmiş; bu gruptan 2 hastada (%40) kist büyüklüğü  $< 1.5$  cm olduğu için boşuna rezeksiyon yapılmış, takip süresince ortalama kist büyüklüğü 1 cm'den 1.2 cm'ye çıkmış, hiçbir hasta semptomatik olmamış ve kesitsel görüntüleme kistlerde maligniteden kuşkulandıracak görüntü yokmuş. Kist

büyükülüğü  $> 1.5$  cm olan 254 hastada ortalama kist büyüklüğü 2.5 cm (2-3.4 cm), 53 hasta (%20.9) EUS-FNA'da atipi, münis ve CEA yüksekliği veya kuşkulu radyolojik bulgular nedeniyle rezeksiyona verilmiş ve bu gruptan 19 hastada MCN, 16'sında IPMN, 4'ünde IPMN karsinoma olmak üzere toplam 45 hastada (%73) malign, premalign lezyon saptanmış; 18 hastada (%27) lezyonlar benign imiş. Toplamda rezeksiyon uygulanan 68 hastadan 47'sinde (%70); asemptomatik PCL olan 338 hastanın 47'sinde (%14.2); kist büyüklüğü  $< 1.5$  cm olan 84 hastanın 2'sinde (%2.4) malign veya premalign PCL saptanmıştır. Bu bulgular sonunda otörler asemptomatik hastalarda kist çapı  $< 1.5$  cm ise bu hastaların güvenle takip edilebileceğini ve takipte kist büyüklüğünde minimal bir artış olduğunu; kist büyüklüğü  $> 1.5$  cm ise bu hastaların dörtte birinde kist sıvı analizi ve görüntüleme bulgularına göre rezeksiyon yapıldığı yorumunu yapmışlardır (63). FCG ve SCG'da asemptomatik hastalarda BT veya MRG ile saptanan  $< 1$  cm'den küçük kistlerin başka bir işlem yapmaya gerek kalmadan güvenle izlenmesi önerilmektedir (2,3). AGA teknik derlemede IPMN'de 3980 hastayı içeren 14830 hasta-yıl takipte 112 vakada invaziv kanser geliştiği, invaziv kanser gelişme oranının %0.72/yıl olarak saptandığı ve invaziv kansere dönüşümün yavaş ve düşük oranda olması nedeniyle, AGA-G'da  $< 3$  cm kistlerin solid komponent ve dilate pankreas kanalı yok ise başlangıçta yılda bir, değişiklik olmaz ise 2 yılda bir takip edilebileceği, 5 yılın sonunda kist büyüklük ve diğer karakterler aynı ise takibin bırakılabileceği önerilmektedir (4,5). Spinelli ve ark. PCL "gözle veya opere et" başlığı altında yayınladıkları 24039 MR veya BT çekilmiş hastadan 290'ında (%1.2) PCL saptandığını, bunların 16'sının (%0.7) PCN olduğunu, 2 yıla yakın ortalama izlem süresinde sadece hastaların %19'unda kist büyüklüğünde artış olduğu, 70 yaş üzeri hastalarda ise PCN'in %60 malign veya premalign olması nedeniyle asemptomatik PCL'un güvenle izlenebileceğini, takipte iken semptomatik olan, kisti büyüyen veya 70 yaş üzerinde görüntüleme PCL saptanan cerrahi için uygun olan hastalarda cerrahi eksizyonu önerdiklerini belirtmişlerdir (57). Massachusetts General Hospital'den PCL konusunda hayli çalışması olan ve uluslararası kılavuzların hazırlanmasına katkıda bulunan Dr. William R Brugge; Singhi ve ark. nın (64) AGA-G'in tanı doğruluğunu test eden çalışmalarını kritik ettiği "Pancreatic cyst surveillance: Threat or opportunity" başlıklı editoryalde; PCL'un büyüklükleri yanında kistin karakteristik özellikleri, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu

dikkate alınarak takip veya rezeksiyona karar verilmesi gerektiğini; klinisyenin SCN'in takibinde mikrokistik morfoloji için MRCP görüntülerini dikkatle inceleyip sürveyans yapması gerektiğini vurgulamıştır (65).

## PANKREAS KİSTİK LEZYONLAR ve KANSER İLİŞKİSİ

PCL'lu hastalarda kistin kanserleşmesi dışında duktal pankreas kanseri (PaCa) ve IPMN'li hastalarda ekstrapankreatik kanser riskinin arttığı ileri sürülmektedir. Munigala ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada kist ayrımı yapılmaksızın PCL olan 755 hastadan 17'sinde, PCL'u olmayan 520215 hastadan 1206'sında PaCa saptanarak, PaCa insidansı kistli grupta 5.08/hasta-yıl; kistsiz grupta 0.32/hasta-yıl; PaCa için hazard ratio kistsiz grupla karşılaştırıldığında 19.64 (95% CI, 12.12-31.82;  $p < .0001$ ) olarak çok anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve pankreas kistli hastalarda PaCa riskinin anlamlı şekilde arttığı belirtilmiştir (66). Başka bir çalışmada BT veya MRG'de insidental PCL saptanan 65 yaşından genç hastalarda kist ile PaCa ve mortalite arasında ilişki olduğu; PaCa riskinin ve mortalitenin arttığı bildirilmiştir (10). Sonuçta asemptomatik hastalarda BT veya MRG ile saptanan insidental PCL'ların büyük çoğunluğu masum gibi görünmekle beraber kistin malign potansiyelinden bağımsız olarak bu hastalarda artmış PaCa riski nedeniyle kist büyüklüğünü dikkate almadan izlem gerektiğini söylemek mümkündür.

IPMN'de senkron veya metakron olarak ortaya çıkan ekstrapankreatik malignite (EPM) insidansı %20-30 oranında bildirilmektedir (3,8). EPM'nin çoğu IPMN tanısından önce saptanırken, bazı raporlarda EPM'nin IPMN rezeksiyonundan sonra bile ortaya çıktığı bildirilmektedir. En sık görülen EPM Asya toplumunda gastrointestinal kanser iken, ABD'de cilt, meme ve prostat olarak bildirilmektedir (3,8). Larghi ve ark. 390 IPMN'li hastanın 92'sinde (%23.6) 97 EPM saptamışlar, en sık görülen EPM'nin kolorektal kanser olduğunu; yaş, sigara ve alkol tüketimi ve 1. derece akrabada kolorektal ve gastrik kanser görülmesini risk faktörü olarak bildirmişlerdir (67). Başka bir çalışmada IPMN'li hastalar pankreas duktal kanser ve sağlıklı popülasyon ile karşılaştırılmış ve EPM, IPMN'li hastalarda diğer iki gruptan daha fazla bulunmuş, en sık görülen premalign lezyon kolon polipi ve Barret özofagus iken, en sık görülen kanser non-melanoma cilt, meme, prostat ve kolorektal kanser olarak saptanmış ve IPMN'li hastalarda kolonoskopik

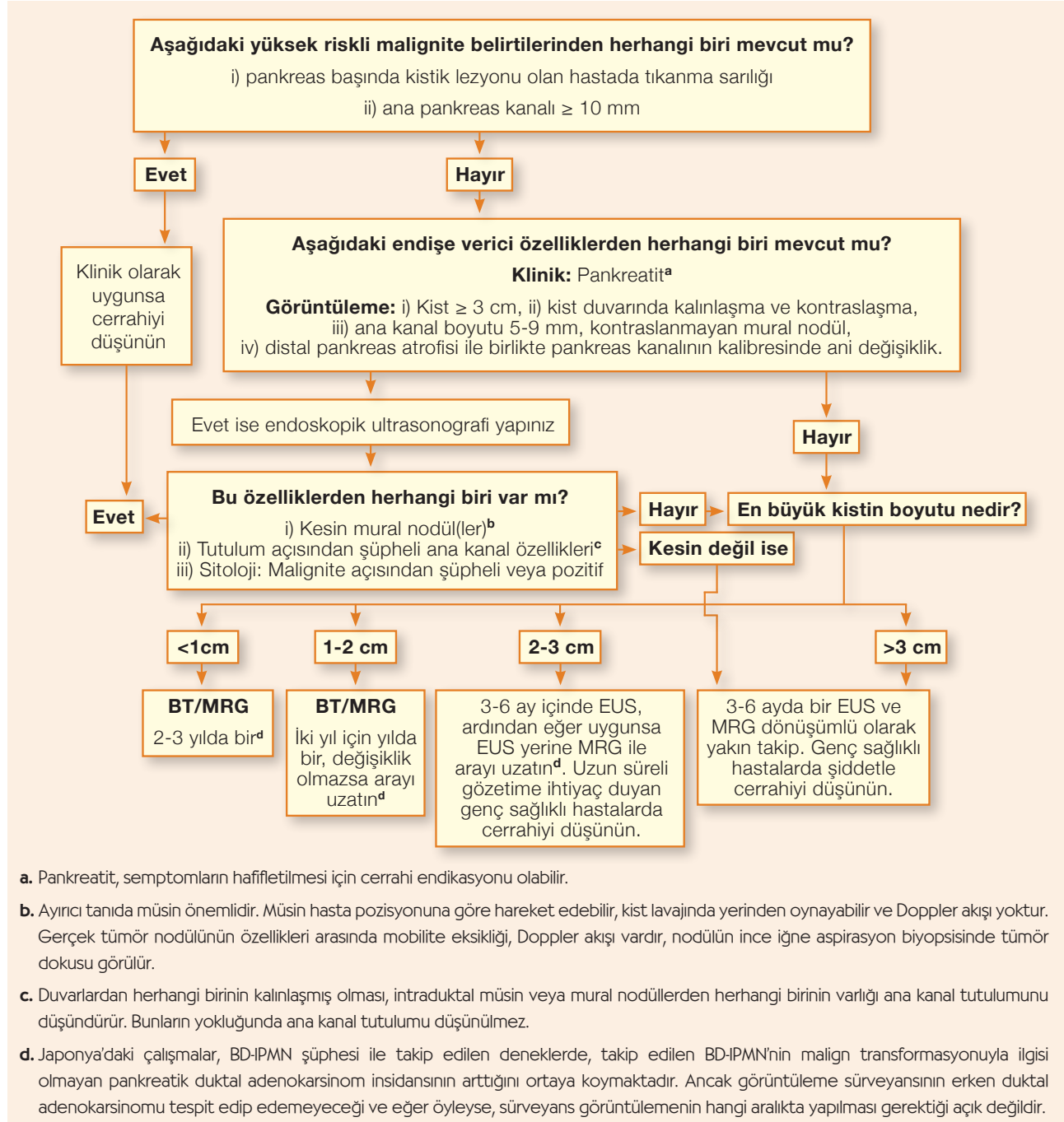
sürveyans önerilmiştir (68). FCG'da IPMN'li hastalarda EPM için tarama önerilmemekle birlikte kolorektal polip ve kanser açısından kolonoskopi yapılabileceği vurgulanmaktadır (3).

## PCL YÖNETİMİ KONUSUNDA HAZIRLANAN KILAVUZLARIN KRİTİĞİ

PCL'ların yönetimi üzerine önerilen birçok algoritma vardır. Bunlardan çoğu konunun uzmanı otoriteler tarafından yazılan derlemelerde önerilen kendi kişisel deneyimleri ve uluslararası kılavuzlara göre hazırlanmış algoritmalarıdır. Uluslararası Pankreatoloji Birliği (International Association of Pancreatology) tarafından ilk uluslararası uzlaşma kılavuzu 2004 yılında Japonya'nın Sendai şehrinde yapılan kongredeki konsensüs sempozyumunda hazırlanıp, 2006 yılında yayınlamıştır ve Sendai Consensus Guideline (SCG) olarak bilinmektedir (2). İkincisi 2010 yılında Japonya'nın Fukuoka şehrinde aynı kuruluş tarafından düzenlenen 14. Kongrede konsensüs sempozyumu temel alınarak 2012'de yayınlanan Fukuoka International Consensus Guideline'dır (FCG) (Şekil 2) (3). Bu algoritma esas olarak IPMN'ler için oluşturulmuştur. Gene IPMN'ler için 2024 Kyoto kılavuzunda da FCG'den kısmen farklı yeni bir algoritma yapılmıştır (Şekil 3). Pankreasın tüm kistik lezyonlarının yönetimi ise Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA-American Gastroenterology Association) tarafından çok geniş literatür taraması sonucu hazırlanan teknik derleme baz alınarak hazırlanan ve 2015 yılında yayınlanan American Gastroenterological Institute Guideline'dır (AGA-G) (Şekil 4) (4,5). SCG, FCG ve Kyoto kılavuzlarında da esas hedef müsinöz kistik neoplazmlar iken AGA-G'da asemptomatik PCL hedef seçilmiştir. Bu durum mevcut kılavuzların tüm PCL'ların yönetiminde kullanımlarını sınırlamaktadır. Dahası yapılan bazı çalışmalarda bu kılavuzlara göre tanı ve tedavisi yapılmış hastalara geriye dönük uygulandığında tanısal değerlerinin yeterli olmadığı ileri sürülmektedir (64,69). Özellikle SCG'da temel alınarak cerrahiye verilen büyüklüğü  $> 3$  cm olan kistlerin birçoğu benign çıkarken, küçük kistlerde %20 oranında invaziv kanser ve HGD gözden kaçmıştır. Singhi ve ark. tarafından moleküler veri ile tanıları desteklenmiş PCN'lı 225 hastadan patoloji sonuçları elde edilmiş 41 hastanın 13'ünde ilerlemiş neoplazi saptanmış ve bu hastalara AGA-G uygulandığında sensitivite %62, spesifite %79, pozitif prediktif değer (PPD) %57, negatif prediktif değer (NPD) %82 bulunarak, moleküler dataların eklenmesi ile yeni algoritmalar hazırlan-

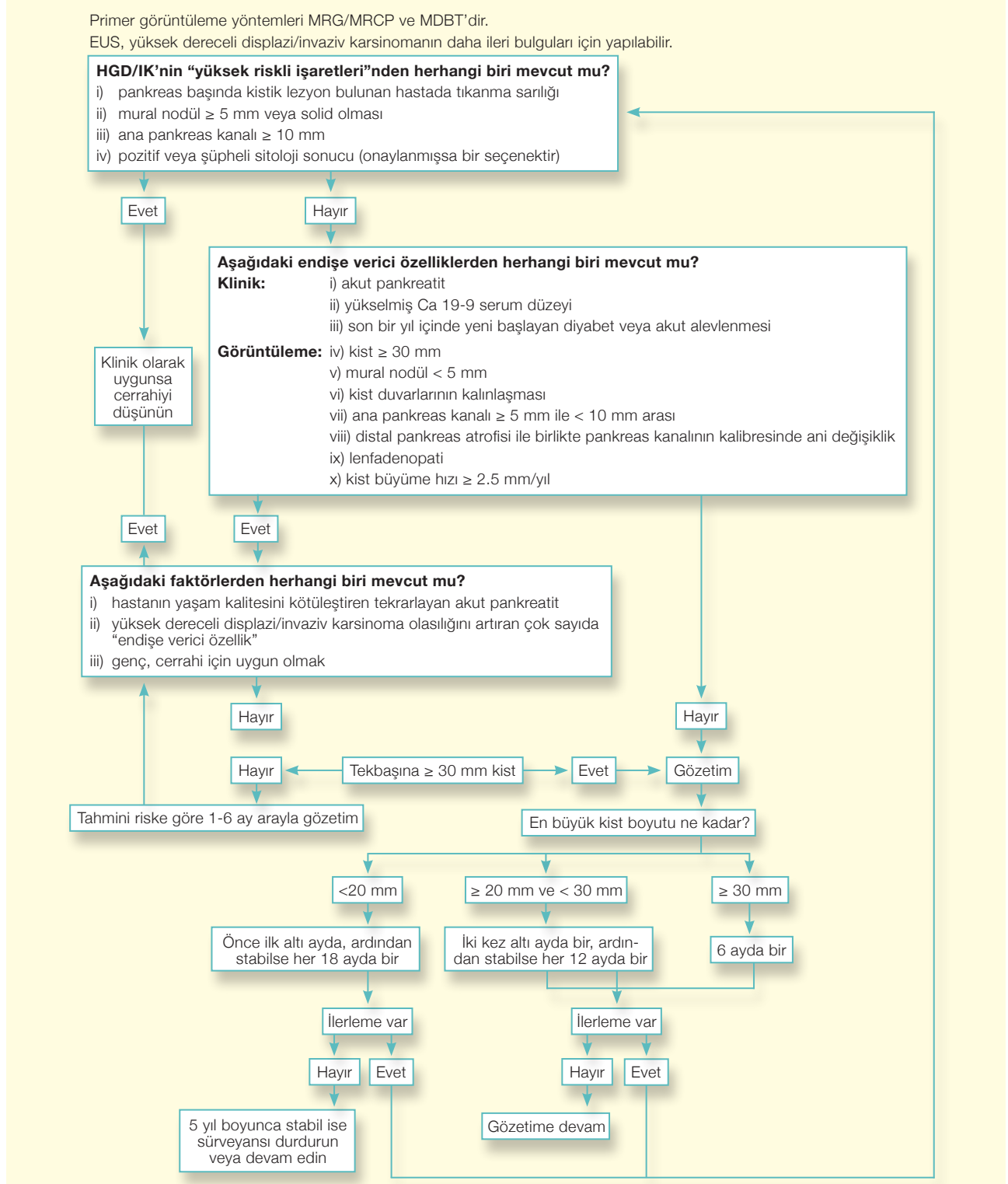
ması gerektiği belirtilmiştir (64). SCG 2012 yılında yeniden gözden geçirilerek güncellenmiş ve pozitif prediktif değeri artırılmıştır. Goh ve ark. 114 PCL'lu hastada düşük dereceli, yüksek dereceli ve invaziv kanseri, SCG ve FCG'da verilen yüksek risk bulguları ve endişe verici risk bulgularına göre

değerlendirdiklerinde PPD SCG ve FCG'da sırası ile %46 ve %62.5; NPD'i ise her iki kılavuz için %100 saptamışlardır (70). FCG'da PPD, SCG'a göre daha iyi olmakla birlikte hala daha düşüktür. 2012 FCG ve 2015 AGA-G'in PCL yönetimine yaklaşımlarındaki ana farklılıklar Tablo 5'te özetlenmiştir.



**Şekil 2.** IPMN yönetimi için FCG 2012 algoritması (Referans 3)

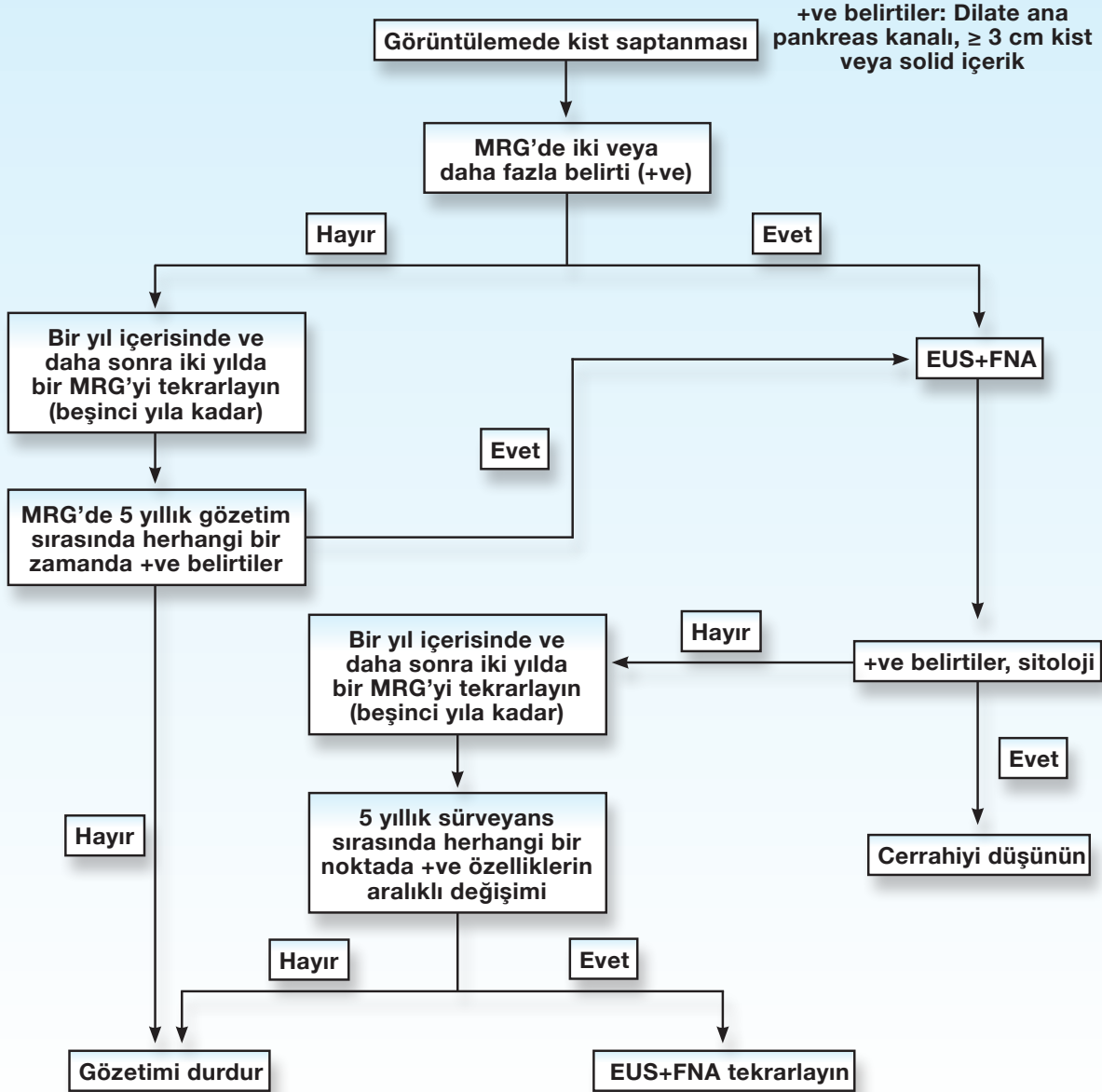
BT: Bilgisayarlı tomografi; MRG: Magnetik rezonans görüntüleme; EUS; Endoskopik ultrasonografi, FNA: İnce iğne aspirasyon biyopsisi; BD-IPMN: Yan dal intrapapiller müsinöz neoplazm; FCG: Fukuoka kılavuzu.



Şekil 3. 2024 Kyoto kılavuzuna göre IPMN yönetimi (Kaynak 8)

a) HDG; yüksek dereceli displazi, İK; invaziv karsinom b) pozitif sonuçlar yüksek dereceli displazi veya adenokarsinomu işaret eder, c) Cerrahi prensipleri ve cerrahi sonrası takip esasları Şekil 1'de verilmiştir, d) nomograma başvurulabilir, e) bu belirsiz faktörleri tanımlamak zordur ve doktorun bakış açısına, hastanın yaşına, durumuna, yaşam beklentisine ve tercihinin, kistlerin konumuna vb. göre belirlenmelidir, f) kurumunuzun politikasına göre; multidedektör bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans koanjyopankreatografi, endoskopik ultrasonografi ve tümör belirteci/HbA1c dahil kan muayenesi kombinasyonunu kullanın, g) uzun vadeli gözetimin gerekliliği belirsizliğini korumaktadır; bölgesel sağlık ekonomisi, eşlik eden duktal adenokarsinom riski ve hastanın yaşı, durumu, yaşam süresi ve tercihi vb. temel alınarak gözetim süresi belirlenebilir.

### Asemptomatik Neoplastik Pankreatik Kistlerin Yönetimi Klinik Karar Destek Aracı



**Şekil 4.** Şekil. 4. Asemptomatik pankreas kistik lezyon yönetimi için AGA algoritması (referans 4)

AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneği; MRG: Magnetik rezonans görüntüleme; EUS: Endoskopik ultrasonografi; FNA: İnce iğne biyopsisi.

**Tablo 5.** 2012 FCG ve 2015 AGA-G arasındaki temel farklılıklar

Kılavuz Kriterleri	2012 FCG	2015 AGA-G
Hasta popülasyonu	Şüpheli IPMN ve MCN	Asemptomatik tüm PCL
Önerilen görüntüleme tekniği	Pankreatik protokollü BT, MRG	MRCP ile birlikte MRG
EUS veya cerrahi endikasyon	1 risk faktörü	En az 2 risk faktörü
Unrezeke kistte takip	Kist büyüklüğüne göre değişen sıklıkta	1 yıl sonra MRG değişiklik yoksa 2 yılda bir
Takibin sonlandırılması	Unrezeke kistte öneri yok	5 yılda değişiklik yok ise takibi bırak

FCG: Fukuoka Consensus Guideline; AGA-G: Amerikan Gastroenteroloji Derneği Kılavuzu; IPMN: İntraduktal müsinöz kistik neoplazm; MCN: Müsinöz kistik neoplazm; PCL: Pankreas kistik lezyonu; BT: Bilgisayarlı tomografi; MRG: Magnetik rezonans görüntüleme; MRCP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi.

## PCL'LU HASTAYA YAKLAŞIM

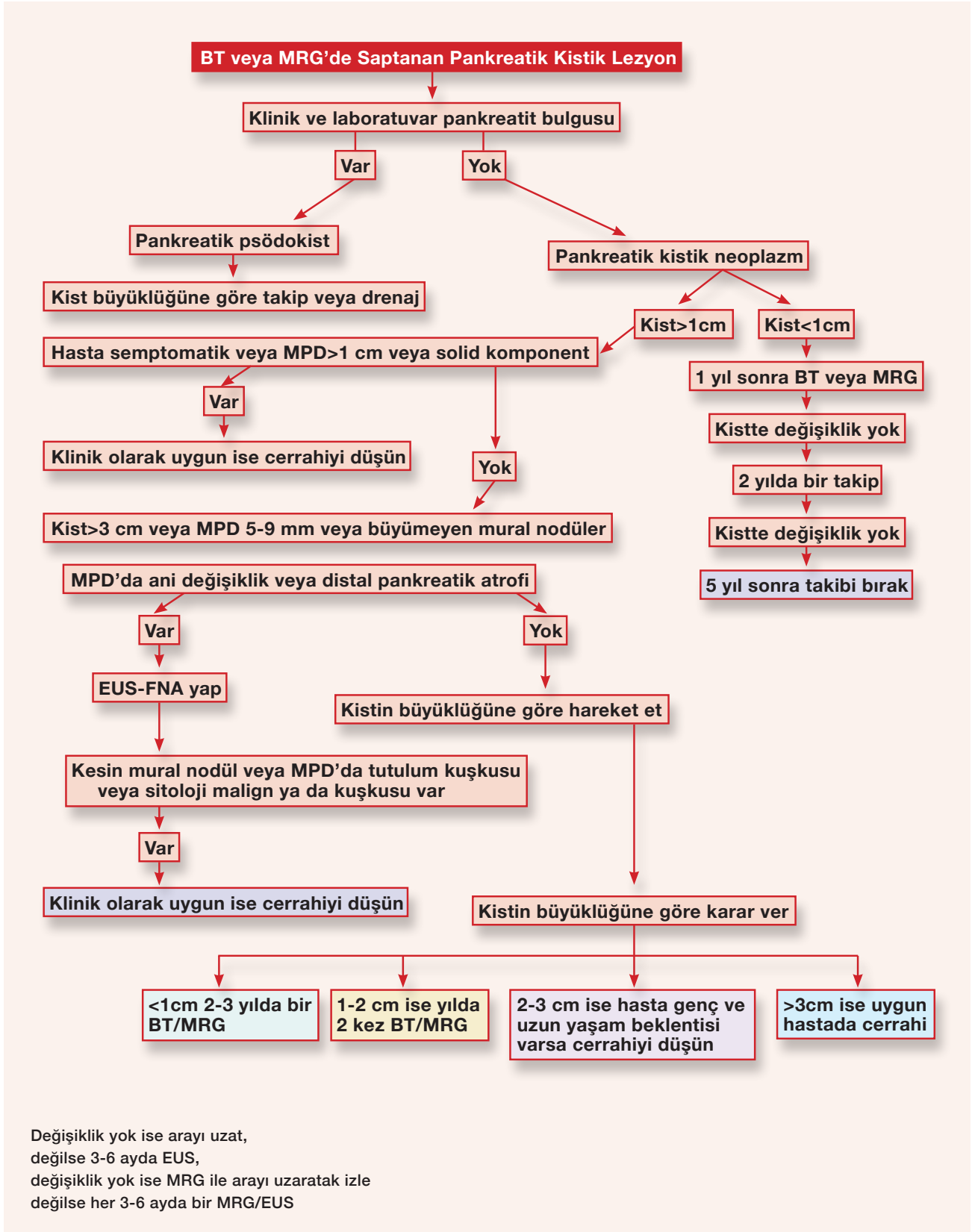
PCL'lu bir hasta ile karşılaşıldığında üç adımda üç sorunun yanıtı aranmalıdır. 1) PCL neoplastik mi non-neoplastik mi? 2) Neoplastik kistin malign potansiyeli var mı? 3) Kist malign mi? Bu soruların yanıtını ararken önemli olan konu IPCL saptanan asemptomatik hastaları gereksiz testler, radyasyon, cerrahi ve dahi bunların yükleyecekleri maliyetlerden korumaktır.

PCL'lu hastaya yaklaşımda ilk sorunun yanıtını verecek adım PPC'ni PCN'dan ayırmaktır. PPC tanısı esas olarak hastanın pankreatit hikayesine ek olarak yapılacak biyokimyasal ve görüntüleme bulgularına göre konulur. Ancak bazen belirgin semptomatik pankreatit hikayesi olmayabilir veya PCN'lu hastada pankreatit olabileceğini unutmamak gereklidir. İkinci adımda esas olan malign potansiyeli olan müsinöz kistleri non-müsinöz kistlerden ayırmaktır. Bunun için hastanın; yaş, cins, aile hikayesi, hikaye ve klinik bulguları yanında görüntüleme yöntemlerinde kistin büyüklük, sayı, MPD ile ilişkisi, lokalizasyon; kist duvarında kalınlık, kalsifikasyon, mural nodül gibi duvar yapısı özellikleri; kist içinde solid komponent, septa, debris, mukus gibi bulguları ve pankreas parankimi ve EUS-FNA ile kist sıvı özellikleri değerlendirilerek MCN'lar non-müsinöz olanlardan ayırt edilir. Üçüncü adım da malignite için yüksek risk bulguları olan; pankreas başındaki lezyon ile birlikte tıkanma sarılığı olması, görüntülemelerde kist içinde mural nodül varlığı, MPD > 1 cm dilatasyonu, EUS'da kesin mural nodül, olası MPD invazyonunu gösteren kalın duvar, intraduktal müsin ve mural nodül varlığı, EUS-FNA'da malignite için pozitif veya kuşku sitolojinin saptanmasıdır. Kuşkusuz bütün ayrıntılı klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme incelemeleri hatta konu ile ilgili deneyimleri kuşku götürmez gelişmiş referans merkezlere rağmen, PCL'lu vakaların 1/3'ünde preoperatif tanı doğru çıkmaz (71,72). Preoperatif tanının rezeksiyon sonrası patolojik tanı ile karşılaştırıldığı bir retrospektif çalışmada PCN'in müsinöz ve non-müsinöz olarak ayrımı vakaların %74'ünde doğru bulunurken, doğru spesifik tanı %47'de kalmıştır. Preop spesifik tanısı yanlış olan vakaların yarısında ise preoperatif klinik değerlendirme patolojik tanı ile korele bulunmuştur. Patoloji ile elde edilen malignite preoperatif tanıdan %7 yüksek iken, preop malign veya premalign olarak değerlendirilen vakaların %20'sinde patolojik tanı benign olarak saptanmış; analizi yapılan 9 yıllık periyot içinde EUS'nin tanı algoritmasına katılması nihai patolojik tanıdan az veya çok tanısallık oranı göstermiştir. Çalışmanın sonunda otörler uygun klinik karar ile

hastaların dörtte üçünde doğru tanı elde edilebileceğini; eldeki tüm tanı yöntemlerinin kullanılmasına rağmen malign öngörü ile opere edilen hastaların beşte birinde patolojinin benign geldiğini saptamışlardır (71). Başka bir çalışmada 330 PCL hastasının 136'sında (%45.3) tanı operasyon ile konulmuş, BD-IPMN ve MCN tanısı ile opere olanlarda tanı doğruluğu sırası ile %64 ve %60; en doğru tanı oranı MD-IPMN ve mikst tip IPMN ile SCN'da; toplam doğru tanı oranı %68 iken; rezeke edilen kistlerin %5'i non-neoplastik bulunmuştur (72). Bu çalışmalar hastaların preoperatif multidisipliner bir ekip tarafından klinik değerlendirmesinin tüm diğer hastalıklarda olduğu gibi ilk ve önemli adım olduğunu; malign ve benign lezyonları ayırt etmek ve uygun tedavi stratejisini belirlemek için daha iyi tanısallık yöntemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Yeterli klinik değerlendirme, özellikle gözlemci farklılığının fazla görüldüğü görüntülemeye dayalı tanı yöntemlerinin deneyimli doktorlar tarafından değerlendirilmesi ve gerekli olan biyokimyasal testler ve kist sıvı analizi, gerekli vakalarda moleküler analiz yöntemleri ile kombine edilerek preoperatif doğru tanı konulmaya çalışılarak; hastaların cerrahi rezeksiyon, rezeksiyon dışı tedavi yöntemleri veya tedavisiz takibine karar verilmelidir. MCN, MD-IPMN ve mikst tip IPMN tanısı alan hastalar cerrahiye verilmelidir. Durumu cerrahi için uygun olmayan ve cerrahi tedaviyi istemeyen hastalarda kistin morfolojik özellikleri uygun ise endoskopik ablasyon tedavisi yapılabilir. BD-IPMN'li hastalar FCG'da önerildiği şekilde izlenmeli; SCN'lar septomatik oluncaya veya kist büyüklüğü > 4 cm'yi geçinceye kadar takip edilmelidir. Cerrahi rezeksiyon kararında hastanın tanısallık ihtiyacı, kistin lokalizasyonu ve hastanın komorbiditesi dikkate alınarak cerrahinin riski belirlenmelidir. Genel olarak pankreas başında lokalize küçük lezyonlar (küçük BD-IPMN) rezeke edilmelidir. Pankreas gövde veya kuyrukta lokalize, 2-3 cm ve atipik sitolojisi olan orta riskli lezyonlarda cerrahi rezeksiyon dikkate alınmalı; > 3 cm, mural nodül varlığı, malign sitoloji gibi yüksek riskli lezyonlardan cerrahi konsültasyon istenmelidir. Kanıt dayalı verilerin henüz yeterince olmadığı bir konuda veriler zenginleştikçe ve kanıt değerleri yükseldikçe konu ile ilgili uzlaşma kılavuzları da yeniden güncellenecektir (73,74). İlk kez kanıt dayalı veriler esas alınarak hazırlanan 2024 Kyoto kılavuzu bunun bir örneğidir (8). Bugüne kadar yayınlanmış kılavuzlar ve literatür bilgileri sonucunda PCL'in yönetim algoritması da Şekil 5'te özetlenmeye çalışılmıştır.





**Şekil 5.** Pankreasın kistik lezyonlarına yaklaşım algoritması.

BT: Bilgisayarlı tomografi; MRG: Magnetik rezonans görüntüleme; MPD: Ana pankreas kanalı; EUS: Endoskopik ultrasonografi; FNA: İnce iğne biyopsisi.

## SONUÇ

PCL'lar, psödokistten invaziv kanser içeren MCN'a kadar geniş bir grup lezyonu içerir. Yüksek rezolüsyonlu görüntüleme yöntemleri, duyarlı tarama testleri, EUS-FNA ve kist sıvı analizi büyük oranda tanısal doğruluk sunmaktadır. Toplam preoperatif tanısal doğruluk oranı %70 civarında olmasına rağmen, premalign veya malign öngörü ile cerrahi rezeksiyona verilen vakaların yaklaşık beşte birinde patoloji benign çıkmaktadır. Multidisipliner bir ekip tarafından yapılan yeterli klinik değerlendirme, doğru tanıya büyük katkı sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Canto MI, Hruban RH. Managing Pancreatic Cysts: Less is More. *Gastroenterology* 2015;148:688-91.
- Tanaka M, Suers C, Adsay V, et al. International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17-32.
- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012;12:183-97.
- Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:824-48.
- Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148(4):819-22; quiz12-3.
- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017;17:738e53.
- Fung CI, Bigam DL, Wong CKW, et al. Recommendations for the Management of Incidental Pancreatic Findings in Adults by the Canadian Association of Radiologists Incidental Findings Working Group. *Can Assoc Radiol J.* 2022;73(2):312-9.
- Ohtsuka T, Fernandez-Del Castillo C, Furukawa T, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 2024;24(2):255-70.
- Chatterjee A, Stevens T, Chahal P. Diagnosis and management of pancreatic cystic lesions for the non-gastroenterologist. *Cleve Clin J Med.* 2024;91(2):96-102.
- Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, Rozenblit AM, Bellin E. Incidental pancreatic cystic lesions: is there a relationship with the development of pancreatic adenocarcinoma and all-cause mortality? *Radiology* 2015;274:161-9.
- Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6:375-88.
- Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):802-7.
- Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2079-84.
- Girometti R, Intini S, Brondani G, et al. Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features. *Abdom Imaging.* 2011;36(2):196-205.
- Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol.* 1995;18:197-206.
- Levy MJ. Pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(2 Suppl):S110-6.
- Yoon WJ, Brugge WR. Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(1):103-18.
- Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. *Arch Surg.* 2009;144(5):448-54.
- Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, et al. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery.* 2012;152(3 Suppl 1):S4-12.
- Karoumpalis I, Christodoulou DK. Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol.* 2016;29(2):155-61.
- Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms. *Surg Oncol.* 2011;20(2):e84-92.
- Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ann Surg.* 2005;242(3):413-9; discussion 419-21.
- Farrell JJ. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2015;9(5):571-89.
- Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg.* 2008;247(4):571-9.
- Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch.* 2005;447(5):794-9.
- Fritz S, Hackert T, Hinz U, et al. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg.* 2011;98(1):104-10.

27. Oh HC, Seo DW, Lee TY, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:636-42.
28. Oh HC, Seo DW. Endoscopic ultrasonography-guided pancreatic cyst ablation(with video) *J Hepatology Pancreatol Sci.* 2015;22:16-9.
29. Cizginer S, Turner BG, Bilge AR, et al. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas.* 2011;40(7):1024-8.
30. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004;126(5):1330-6.
31. Lopes CV. Cyst fluid glucose: An alternative to carcinoembryonic antigen for pancreatic mucinous cysts *World J Gastroenterol.* 2019;25(19):2271-8.
32. Pais SA, Attasaranya S, Leblanc JK, et al. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms: correlation with surgical histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):489-95.
33. Kadayifci A, Atar M, Wang JL, et al. Value of adding GNAS testing to pancreatic cyst fluid KRAS and carcinoembryonic antigen analysis for the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Dig Endosc.* 2017 Jan;29(1):111-117.
34. Lennon AM, Manos LL, Hruban RH, et al. Role of a multidisciplinary clinic in the management of patients with pancreatic cysts: a single-center cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3668-74.
35. Lee SE, Jang JY, Hwang DW, et al. Clinical features and outcome of solid pseudopapillary neoplasm: differences between adults and children. *Arch Surg.* 2008;143(12):1218-21.
36. Jenssen C, Kahl S. Management of Incidental Pancreatic Cystic Lesions. *Viszeralmedizin.* 2015;31(1):14-24.
37. Wortman JR, Bunch PM, Fulwadhva UP, Bonci GA, Sodickson AD. Dual-Energy CT of Incidental Findings in the Abdomen: Can We Reduce the Need for Follow-Up Imaging? *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(4):W58-W68.
38. Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, et al. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(3):722-31.
39. de Jong K, Nio CY, Mearadji B, et al. Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging. *Pancreas.* 2012;41(2):278-82.
40. Sahani DV, Sainani NI, Blake MA, et al. Prospective evaluation of reader performance on MDCT in characterization of cystic pancreatic lesions and prediction of cyst biologic aggressiveness. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(1):W53-61.
41. Brugge WR. The role of EUS in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(6 Suppl):S18-22.
42. ASGE Standards of Practice Committee; Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(1):1-9.
43. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(1):59-64.
44. Kawaguchi M, Mine T. Endoscopic approach to the diagnosis of pancreatic cystic tumor. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8:159-64.
45. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara 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):34-43.
46. Kida M. Pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009;69(2 Suppl):S102-9.
47. Chiang AL, Lee LS. Clinical approach to incidental pancreatic cysts. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1236-45.
48. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology.* 1997;112(4):1087-95.
49. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:383-9.
50. Lee LS, Wu BU, Banks PA, et al. Utility of commercial DNA analysis in detecting malignancy within pancreatic cysts. *JOP* 2013;15:182-8.
51. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, et al. A Combination of Molecular Markers and Clinical Features Improve the Classification of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology.* 2015;149:1501-10.
52. Iftimia N, Cizginer S, Deshpande V, et al. Differentiation of pancreatic cysts with optical coherence tomography (OCT) imaging: an ex vivo pilot study. *Biomed Opt Express.* 2011;2(8):2372-82.
53. Scharma P, Meining AR, Coron E, et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicente, prospective, randomised, controlled trial *Gastrointest Endosc* 2011;74:465-72.
54. Konda VJ, Aslanian HR, Wallace MB, et al. First assessment of needle-based confocal laser endomicroscopy during EUS-FNA procedures of the pancreas (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011;74(5):1049-60.
55. Konda VJ, Meining A, Jamil LH, et al. A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance. *Endoscopy.* 2013;45(12):1006-13.
56. Nakai Y, Iwashita T, Park do H, et al. Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1204-14.
57. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg.* 2004;239(5):651-7; discussion 657-9.
58. DeWitt J, McGreevy K, Schmidt CM, Brugge WR. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(4):710-23.
59. Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, Bounds BC, Brugge WR. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:746-52.
60. Oh HC, Seo DW, Song TJ, et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2011;140(1):172-9.
61. Pai M, Habib N, Senturk H, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(4):52-9.
62. Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, et al. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg.* 2010;251(1):70-5.

63. Morris-Stiff G, Falk GA, Chalikonda S, Walsh RM. Natural history of asymptomatic pancreatic cystic neoplasms. *HPB (Oxford)*. 2013;15(3):175-81.
64. Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(6):1107-1117.e2.
65. Brugge WR. Pancreatic cyst surveillance: Threat or opportunity? *Gastrointest Endosc*. 2016;83(6):1118-20.
66. Munigala S, Gelrud A, Agarwal B. Risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cyst. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):81-6.
67. Larghi A, Panic N, Capurso G, 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):1907-1911.
68. Reid-Lombardo KM, Mathis KL, Wood CM, Harmsen WS, Sarr MG. Frequency of extrapancreatic neoplasms in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for management. *Ann Surg*. 2010;251(1):64-9.
69. Jana T, Shroff J, Bhutani MS. Pancreatic cystic neoplasms: Review of current knowledge, diagnostic challenges, and management options. *J Carcinog*. 2015 Mar 14;14:3.
70. Goh BK, Thng CH, Tan DM, et al. Evaluation of the Sendai and 2012 International Consensus Guidelines based on cross-sectional imaging findings performed for the initial triage of mucinous cystic lesions of the pancreas: a single institution experience with 114 surgically treated patients. *Am J Surg*. 2014;208(2):202-9.
71. Cho CS, Russ AJ, Loeffler AG, et al. Preoperative classification of pancreatic cystic neoplasms: the clinical significance of diagnostic inaccuracy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):3112-9.
72. Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? *Pancreatol*. 2010;10(2-3):144-50.
73. Fernández-Del Castillo C, Tanaka M. Management of pancreatic cysts: the evidence is not here yet. *Gastroenterology*. 2015;148(4):685-7.
74. Moayyedi P, Weinberg DS, Schünemann H, Chak A. Management of pancreatic cysts in an evidence-based world. *Gastroenterology*. 2015;148(4):692-5.