

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

PANKREAS LEZYONLARININ BİYOPSİ UYGULAMALARINDA
TRANSABDOMİNAL ULTRASONOGRAFİ KILAVUZLUĞUNDA PERKÜTAN
ÇEKİRDEK İĞNE BİYOPSİ VE ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİ
KILAVUZLUĞUNDA ASPİRASYON BİYOPSİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. FARRUKH RZAYEV

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PANKREAS LEZYONLARININ BİYOPSİ UYGULAMALARINDA
TRANSABDOMİNAL ULTRASONOGRAFİ KILAVUZLUĞUNDA PERKÜTAN
ÇEKİRDEK İĞNE BİYOPSİ VE ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİ
KILAVUZLUĞUNDA ASPİRASYON BİYOPSİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. FARRUKH RZAYEV

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ.DR. BEKİR TURGUT

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmam sürecinde her türlü desteğini esirgemeyen, ayrıca girişimsel ve abdomen eğitimim boyunca da çok emeği geçen, değerli hocam Doç. Dr. Bekir Turgut'a teşekkür ve minnettarlığımı bildirmek istiyorum.

Bundan başka başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Osman KOÇ ve anabilim dalı başkan vekili Prof. Dr. Ganime Dilek Emlik hocam olmakla, radyoloji uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm değerli radyoloji hocalarıma içten teşekkürlerimi iletmek istiyorum.

Sevgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan, zor süreçlerde bana yardımcı olan kıymetli eşim ve aileme de teşekkürümü sunarım.

Haziran 2023

Dr. Farrukh Rzayev

ÖZET

PANKREAS LEZYONLARININ BİYOPSİ UYGULAMALARINDA TRANSABDOMİNAL ULTRASONOGRAFİ KILAVUZLUĞUNDA PERKÜTAN ÇEKİRDEK İĞNE BİYOPSİ VE ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİ KILAVUZLUĞUNDA ASPIRASYON BİYOPSİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. FARRUKH RZAYEV

UZMANLIK TEZİ KONYA 2023

Amaç: Çalışmamızın amacı, 22 gauge iğne kullanılarak endoskopik ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonunun (EUS-İİA) ve 18 gauge iğne kullanılarak transabdominal ultrason kılavuzluğunda çekirdek iğne biyopsisinin (US-ÇİB) pankreas lezyonlarının teşhisi için tanısal performansını karşılaştırmaktır. Buradan yola çıkarak pankreas lezyon biyopsilerinin gerçekleştirileceği yöntemin seçimine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Kliniğimizde Ocak 2019 - aralık 2022 tarihleri arasında pankreas lezyonları nedeniyle US-ÇİB ve EUS-İİA yapılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. İşlem yöntemi, kullanılan iğne tipleri belirtildi. Arşivdeki patoloji ve sitoloji raporları değerlendirildi. Biyopsi sonuçları benign, malign ve yetersiz olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 229 hastadan 89'una EUS kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) ve 140'ına US kılavuzluğunda çekirdek iğne biyopsisi (US-ÇİB) uygulandı. Çalışmaya dahil edilen 229 hastadan 102'sinde cerrahi sonuçlarının patolojik değerlendirilmesi, metastatik lezyonlardan alınan biyopsi sonuçları ve takip bulguları vasıtasıyla tanısal doğruluğu kanıtlandı. Doğrulanmış sonuçlar gerçek pozitifler ve gerçek negatifler olarak gruplara ayrıldı.

Bulgular: 229 hastaya biyopsi işlemi yapıldı (US kılavuzluğunda ÇİB, n = 140; EUS kılavuzluğunda İİA, n = 89).

Hastaların yaş ortalaması 66 (56-74) yıl iken %54,6'sı erkekti. Örneklerin elde edildiği lezyonların %16,6'sı 2 cm'den küçük iken %56,8'i 2-4 cm arasında ve geriye kalan %26,6'sı 4 cm'den büyüktü. Lezyonların %59,0'ı pankreasın baş-unsinat proçesinde, %24,5'i gövdesinde, %16,6'sı ise kuyruğunda idi. Lezyonların %76,9'u solid, %15,3'ü kistik ve %7,9'u kompleks idi. İncelenen örneklerin %55,5'inde biliyer dilatasyon, %44,5'inde damar invazyonu mevcuttu. Örneklerin %25,8'inde metastaz mevcut olup %22,3'ü karaciğere, %6,6'sı peritona ve %3,5'i akciğere idi. İncelenen örneklerin %86,5'i patolojik inceleme için yeterli düzeydi idi. Örneklerin patolojik sonucunun %62,0'ı malign, %24,5'i benign ve %13,5'i yetersiz numune olarak geldi.

Örneklerin 198'inde biyopsi işlemleri başarıyla elde edildi (US-ÇİB, n = 135; EUS-İİA, n = 63). İşlemlerin 31'inde yetersiz örnek alımı geldi (US-ÇİB, n = 5; EUS-İİA, n = 26). US-ÇİB'nin doğruluk yüzdesi, yeterlilik oranı, ve sensitivitesi (sırasıyla %92.7, %96.4 ve %90.7) EUS-İİA'ninkine göre (%83.0, %70.8 ve %74.2) yüksek iken spesifiteleri eşitti (%100).

Her iki modalitenin tanı verimi (örnek alma başarısı) ve tanısal doğruluk oranları karşılaştırıldı.

Tanı verimi, yöntemler arasında US-ÇİB'de EUS-İİA'ya göre daha üstün bulundu (sırasıyla %96.4, EUS-İİA'da ise %70.8 P<0.001). Ayrıca lezyon boyutu, yeri ve natürüne göre gruplara ayrıldıktan sonra karşılaştırmalar yapıldı. Lezyon boyutu <2 cm ve 2-4 cm olanlarda, baş-unsinat, gövde yerleşimi olanlarda, solid ve kistik natürlü olanlarda US-ÇİB yönteminde EUS-İİA'dan daha yüksek tanı verimi alındı. Bu açıdan boyutu >4 cm olan, kuyruk yerleşimli ve kompleks natürlü lezyonlarda istatistiksel fark yoktu.

Tanısal doğruluk oranlarına geldikte ise US-ÇİB'nin doğru tanı koyma başarısı EUS-İİA'nundan daha başarılıydı (%92.7'e karşı %83).

Sonuç: Pankreas lezyonları için US-ÇİB'nin tanısal verimi ve tanısal doğruluğu EUS-İİA'nunkinden daha üstün bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Pankreas; endoskopik ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu; görüntü rehberliğinde biyopsi; çekirdek iğne biyopsisi; ultrasonografi; endoskopik ultrasonografi

ABSTRACT

EVALUATION OF TRANSABDOMINAL ULTRASOUND-GUIDED PERCUTANEUS CORE NEEDLE BIOPSY AND ENDOSCOPIC ULTRASOUND-GUIDED ASPIRATION BIOPSY RESULTS IN BIOPSY APPLICATIONS OF PANCREATIC LESIONS

DR. FARRUKH RZAYEV

MASTER'S THESIS KONYA 2023

Purpose: The aim of our study was to compare the diagnostic performance of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) using a 22-gauge needle and transabdominal ultrasound-guided core needle biopsy (US-CNB) using an 18-gauge needle for the diagnosis of pancreatic lesions. From this point of view, it is aimed to contribute to the selection of the method in which pancreatic lesion biopsies will be performed.

Materials and Methods: The data of patients who underwent US-CNB and EUS-FNA for pancreatic lesions in our clinic between January 2019 and December 2022 were evaluated retrospectively. The method of operation, the types of needles used were specified. Pathology and cytology reports in the archive were evaluated. Biopsy results were divided into 3 groups as benign, malignant and inadequate.

Out of a total of 229 patients included in the study, 89 had EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) and 140 had US-guided core needle biopsy (US-CNB). In 102 of the 229 patients included in the study, the diagnostic accuracy was proven by pathological evaluation of surgical results, biopsy results from metastatic lesions, and follow-up findings. Confirmed results were grouped into true positives and true negatives.

All procedures in the study were performed on human participants in accordance with national research committee standards and the 1964 Helsinki Declaration ethical guidelines. Approval was obtained by the local ethics committee (decision no: 2023/4376). Permission was obtained from the institutions for the retrospective analysis of the records. The procedures were performed by experienced endoscopists and interventional

radiologists.

Results: Biopsy was performed in 229 patients (US-CNB, n = 140; EUS-FNA, n = 89).

While the mean age of the patients was 66 (56-74) years, 54.6% were male. While 16.6% of the lesions from which the samples were obtained were smaller than 2 cm, 56.8% were between 2-4 cm and the remaining 26.6% were larger than 4 cm. 59.0% of the lesions were in the head-uncinate process of the pancreas, 24.5% were in the body, and 16.6% were in the tail. 76.9% of the lesions were solid, 15.3% cystic, and 7.9% complex. Biliary dilatation was present in 55.5% of the samples examined, and vascular invasion was present in 44.5%. Metastases were present in 25.8% of the samples, 22.3% to the liver, 6.6% to the peritoneum and 3.5% to the lung. 86.5% of the samples examined were sufficient for pathological examination. Of the pathological results of the samples, 62.0% were malignant, 24.5% were benign, and 13.5% were insufficient samples.

Biopsy was successfully obtained in 198 of the samples (US-CNB, n = 135; EUS-FNA, n = 63). Inadequate sampling was achieved in 31 of the procedures (US-CNB, n = 5; EUS-FNA, n = 26). While the accuracy, adequacy ratio, and sensitivity (92.7%, 96.4%, and 90.7%, respectively) of US-CNB were higher than that of EUS-FNA (83.0%, 70.8%, and 74.2%), their specificities were equal (100%).

The diagnostic yield (sampling success) and diagnostic accuracy of both modalities were compared.

Diagnostic yield was found to be superior in US-CNB than EUS-FNA among methods (96.4%, respectively, and 70.8% $P < 0.001$ in EUS-FNA). In addition, comparisons were made after they were divided into groups according to the size, location and nature of the lesion. In patients with lesion size < 2 cm and 2-4 cm, head-uncinate, trunk localization, and those with solid and cystic nature, the US-CNB method had higher diagnostic yield than EUS-FNA. In this respect, there was no statistical difference in lesions > 4 cm in size, located in the tail, and complex in nature.

When it comes to diagnostic accuracy, the accuracy of US-CNB was more successful than EUS-FNA (92.7% vs. 83%).

Conclusion: The diagnostic yield and diagnostic accuracy of US-CNB for pancreatic lesions was superior to that of EUS-FNA.

Key Words: Pancreas; endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration; image guided biopsy; core needle biopsy; ultrasonography; endoscopic ultrasonography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
KISALTMA VE SİMGELER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Pankreas Anatomisi	2
2.1.1 Pankreasın Makroskopik Anatomisi ve Kanal Sistemi.....	2
2.1.2 Pankreasın beslenmesi ve lenfatikleri.....	4
2.1.3 Pankreasın Gelişimi	4
2.2 Pankreas Kanseri	5
2.3 Pankreasın Premalign (Öncü) Lezyonları	6
2.3.1 Pankreasın Kistik Neoplazmları	7
2.3.1.1 İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm	7
2.3.1.2 Müsinöz Kistik Neoplazm.....	10
2.3.1.3 İntraduktal Tubulopapiller Neoplazm	11
2.3.2 Pankreatik Adenokarsinomun Kistik Olmayan Öncüsü	13

2.3.2.1 Pankreatik İnterapitelial Neoplazm.....	13
2.4 Görüntüleme Yöntemleri	15
2.4.1 Transabdominal Ultrason (US).....	15
2.4.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	15
2.4.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	17
2.4.4 Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP)	18
2.4.5 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) Görüntüleme.....	19
2.4.6 Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP)	19
2.4.7 Endoskopik Ultrason (EUS).....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1 Hasta Seçimi.....	21
3.2 Ultrason Kılavuzluğunda ÇİB.....	22
3.3 Endoskopik US Kılavuzluğunda İİA	23
3.4 İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ.....	36
KAYNAKLAR.....	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Biyopsi yöntemine göre bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı .25	25
Tablo 4.2. Biyopsi yöntemine göre etyolojinin dağılımı27	27
Tablo 4.3. Lezyonun boyutu, yerleşim yeri ve natürüne göre biyopsi yöntemleri arasında yeterlilik durumunun dağılımı28	28
Tablo 4.4. Etiyolojiye göre bazı tanımlayıcı ve lezyona ait özelliklerin dağılımı30	30
Tablo 4.5. Biyopsi yöntemlerinin sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğruluk yüzdesi.....31	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Pankreasın duktal sistemi (Ellis ve ark., 2007).....	3
Şekil 2.2. Pankreasın temel ilişkileri (Ellis ve ark., 2007).	4
Şekil 2.3. Pankreasın gelişimi (Ellis ve ark., 2007).....	5

KISALTMA VE SİMGELER

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ÇİB	: Çekirdek İğne Biyopsi
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrason
EUS-FNA	: Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration
EUS-İİA	: Endoskopik Ultrason Kılavuzluğunda İnce İğne Aspirasyonu
EUS-İİB	: Endoskopik Ultrason Kılavuzluğunda İnce İğne Biyopsi
FDG	: 18-Florodeoksiglukoz
IPMN	: İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm
ITPN	: İntraduktal Tübülopapiller Neoplazm
İİA	: İnce İğne Aspirasyonu
MCN	: Müsinöz Kistik Neoplazm
MR	: Manyetik Rezonans
MRCF	: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
MRG	: Manyetik Rezonans
PanIN	: Pankreatik İntraepitelyal Neoplazm
PDAC	: Pankreatik Duktal Adenokarsinom
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi
SMA	: Superior Mezenterik Arter
SMV	: Superior Mezenterik Ven
US	: Ultrason
US-CNB	: Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy
US-ÇİB	: Ultrason Kılavuzluğunda Çekirdek İğne Biyopsi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Görüntü rehberliğinde biyopsi, mükemmel tanı doğruluğuna sahip olan ve pankreatik lezyonların tedavisini yönlendiren yaygın olarak kabul görmüş bir tekniktir. Pankreas hastalıklarının tanısında US-ÇİB ve EUS-İİA yaygın olarak kabul görmektedir. US ve EUS kılavuzluğunda pankreatik biyopsilerin tanısal performansını karşılaştıran çalışmalar eksiktir.

Pankreas kanseri kötü prognozlu ölümcül bir hastalıktır. Erken patolojik tanı ve doğru evreleme çok önemlidir.

Uygun tedaviyi seçmek için gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin artması, pankreas kitlelerinin tanısını ve evrelemesini kolaylaştırmaktadır. Ancak sadece görüntüleme bulgularına dayanarak kesin tanı konamaz. Primer neoplazmlar, lenfoma, metastaz ve fokal enflamatuar durumlar dahil olmak üzere birçok hastalığın ayırıcı tanısını yapmak için biyopsi önerilir.

Bilindiği üzere pankreas tümörü için doku örneği elde etmek, organın kendine özgü anatomik yerleşimi nedeniyle zordur. Sitolojik veya histolojik analiz amacıyla numune elde edilmesi, görüntüleme kılavuzluğunda biyopsiler ve cerrahi yöntemler ile sağlanabilir. Laparotomik veya laparoskopik cerrahi biyopsiler, minimal invaziv yöntemlerle karşılaştırıldığında daha yüksek morbidite, mortalite, maliyet ve kalış süresi oranları göstermektedir. Pankreas lezyonunun cerrahi olmayan biyopsisini gerçekleştirme sürecinde yöntem seçimi, deneyim düzeyine bağlı olarak operatörler arasında farklılık gösterir. EUS kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) ve US kılavuzluğunda çekirdek iğne biyopsisi (US-ÇİB) yöntemleri, pankreas lezyonunun cerrahi olmayan biyopsisini yapmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Görüntü rehberliğinde biyopsi için kılavuz görüntüleme yöntemleri olarak transabdominal ultrasonografi (US), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilmektedir. Hastanelerin sınırlandırılmış kaynakları, bazı yöntemlerle ilişkili yüksek maliyetler, uygun iğne kalınlığının seçimi, örnek alma başarısı, örneklerin edinilmesi gibi faktörlerden dolayı ideal biyopsi yöntemini seçmek için tartışmalar devam etmektedir. Bunlara uygun bir sitolojik muayene, peritoneal tohumlamanın önlenmesi, hasta sedasyonuna duyulan ihtiyaç, yerinde sitopatolojik muayeneler için gereksinimler, radyasyona maruz kalma riski

ve operatörlerin yeterlilik seviyeleri de eklenebilir.

Bu çalışmada sağlık kurumlarında en ulaşılabilir yöntem olan EUS kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) ve US kılavuzluğunda çekirdek iğne biyopsisi (US-ÇİB) yöntemleri arasında tercih edilebilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Pankreas Anatomisi

2.1.1 Pankreasın Makroskopik Anatomisi ve Kanal Sistemi

Pankreas, yaklaşık olarak transpilorik düzlemde (L1) retroperitoneal olarak yerleşir. Baş, boyun, gövde ve kuyruğa bölünür (Ellis ve ark., 2007).

Ana pankreas kanalı (Wirsung) bezin uzunluğu boyunca uzanır. Genellikle duodenal papillada duodenumun ikinci kısmına girmek için ampulla Vateri ortak safra kanalıyla birleşir. Aksesuar kanal (Santorini) ana kanalın proksimalinde duodenuma açılır (Şekil 2.1; Şekil 2.2) (Ellis ve ark., 2007).

Aksesuar pankreatik duktus (Santorini kanalı) uncinat proçes ve baş kısmının alt bölümünün ekzokrin salgılarını drene etmektedir. Major duodenal papillanın 2 cm proksimalindeki minör duodenal papillaya açılır. Her iki kanal sisteminin duodenuma açılışında varyasyonlar mevcuttur ve genellikle aralarında bağlantı oluşmaktadır. Ancak olguların %10' unda birbirlerinden bağımsız izlenebilirler (ÇağlarV ve ark., 2016).

Pankreatik duktusun çapı baş kısmında 3,5 mm, gövde kısmında 2,5 mm kuyruk kısmında ise 1,5 mm genişliğinde izlenmektedir. Pankreatik duktus normalde sadece BT'de transvers kesitlerde baş ve proksimal gövde kısmında görülebilmektedir (ÇağlarV ve ark., 2016).

Pankreas bezi lobüle şekillidir ve alveollerde düzenlenmiş seröz salgılayan hücrelerden sindirim hormonlarının ekzokrin salgısını üretir. Bunların arasında a hücreleri (glukagonlar), b hücreleri (insülin) ve D hücreleri (gastrin ve somatostatin) içeren langerhans adacıkları bulunur.

Pankreasın baş kısmı (en geniş bölümü) duodenum kavsi içinde, vena cava inferior ve sol renal venin önünde yer almaktadır. Uncinat proçes olarak adlandırılan ve başın alt

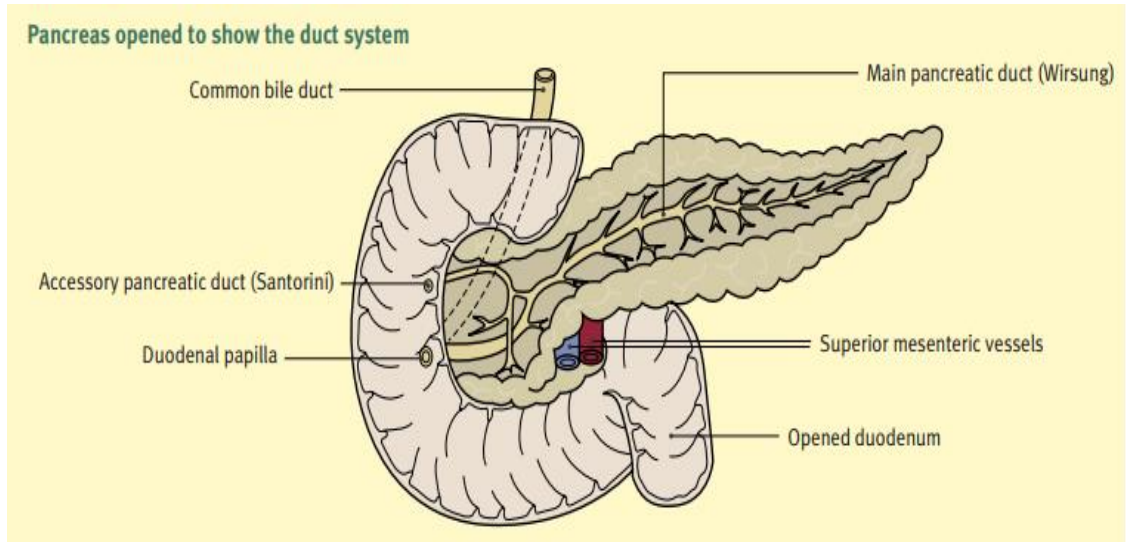
kısmına aşağı doğru uzanan bir çıkıntı bulunmaktadır. Bu çıkıntı superior mezenterik arter ve venin arkasından sola doğru uzanmakta olup inferiorunda duodenumun horizontal kısmı ile komşuluk yapmaktadır (YıldırımM.,2013; PaulsenF ve ark., 2011).

Pankreasın boyun bölgesi en dar ve kısa kısmı olup, posteriorda superior mezenterik damarlar tarafından kazanmıştır. Anterior yüzü pilor ile komşu olup peritonla örtülmüştür.

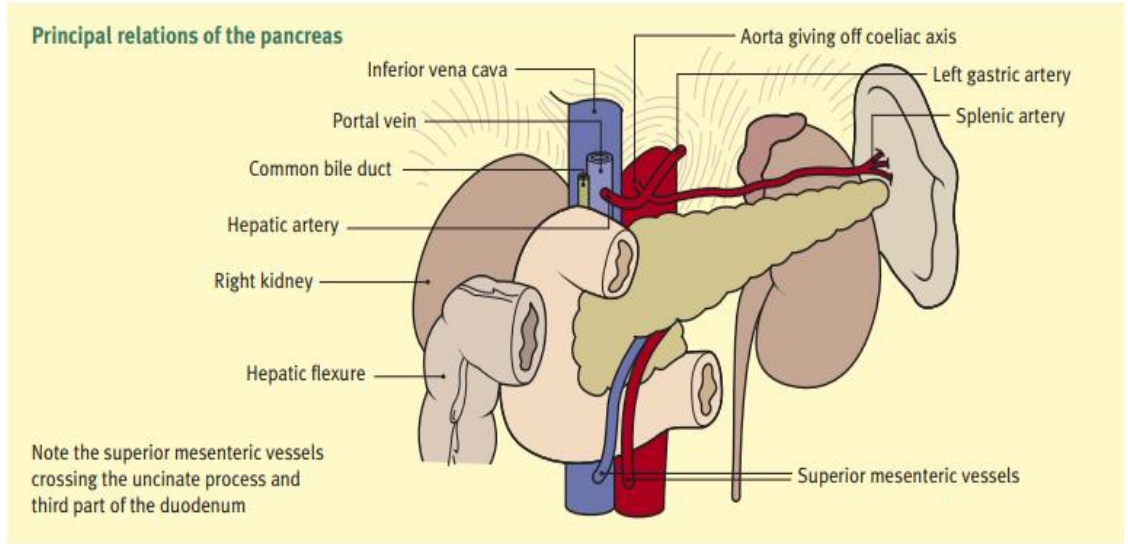
Superior mezenterik ven splenik ve portal veni oluşturmak üzere boyun kısmının arkasında birleşmektedir. (ÇağlarV ve ark., 2016).

Pankreasın gövde kısmı, duodenojejunal fleksuranın superiorunda, midenin posteriorunda yer almaktadır. Anterior yüzü peritonla örtülmüştür. Karın duvarına ve buradaki yapılara yapışık olduğundan dolayı posterior yüzünde periton bulunmamaktadır. Bu nedenle pankreas, ikincil retroperitoneal organ özelliği taşımaktadır. Pankreasın posterior yüzü abdominal aorta, superior mezenterik arter, sol adrenal bez, sol böbrek ve damarları ile komşuluk oluşturmaktadır. (ÇağlarV ve ark., 2016).

Pankreasın kuyruk kısmı ise intraperitoneal yerleşimlidir ve splenorenal ligament içinde, sol böbreğin anteriorundan dalak hilusuna uzanmaktadır. Dalağa ait damarlar splenorenal ligament yardımıyla kendisine ulaşmaktadır (ÇağlarV ve ark., 2016).



Şekil 2.1. Pankreasın duktal sistemi (Ellis ve ark., 2007).



Şekil 2.2. Pankreasın temel ilişkileri (Ellis ve ark., 2007).

2.1.2 Pankreasın beslenmesi ve lenfatikleri

Arteriyel beslenmesi splenik arter, superior ve inferior pankreatikoduodenal arterler yoluyla sağlanır. Uygun şekilde venleri portal sisteme boşalır. Splenik arter karakteristik olarak kıvrımlıdır ve pankreasın üst sınırı boyunca uzanır. Veni ise bezin arkasında yer alır (Ellis ve ark., 2007).

Pankreasın kanlanması splenik arterden, superior ve inferior pankreatikoduodenal arterlerden sağlanır. Karşılık gelen venleri portal sisteme boşalır (Ellis ve ark., 2007).

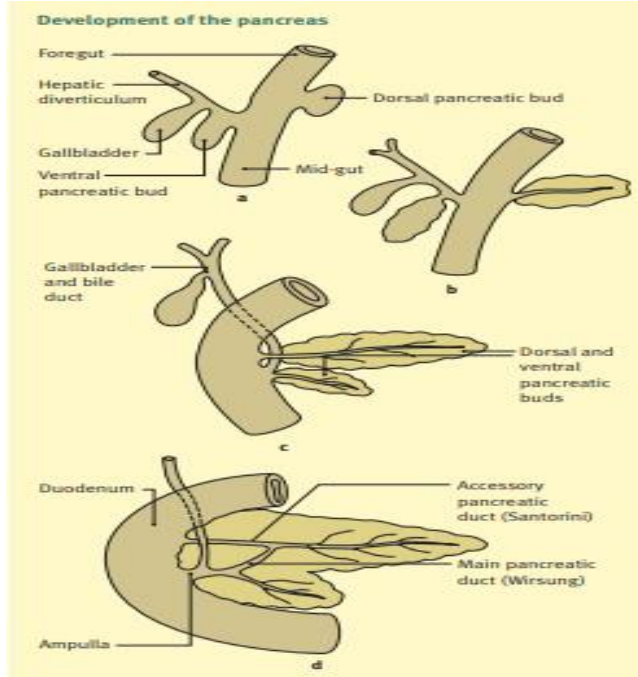
Lenfatikleri pankreasın üst sınırı boyunca, baş kısmı ile duodenum arasındaki olukta ve superior mezenterik damarların kökü boyunca uzanan düğümlere boşalır. (Ellis ve ark., 2007).

2.1.3 Pankreasın Gelişimi

Pankreas, duodenumdan daha büyük bir dorsal divertikülden ve ortak safra kanalının yanından daha küçük bir ventral çıkıntıdan gelişir (Şekil 2.3). Ventral kese, dorsal divertikülün alt kısmı ile kaynaşmak için posteriora doğru döner ve superior mezenterik damarları iki parça arasında hapseder (Ellis ve ark., 2007).

Pankreasın iki biçimlendirici bölümünün kanalları daha sonra iletişim kurar; küçük olanın, ana kanalı oluşturmak için ana pankreas akışını devralır ve bezin daha büyük kısmının orijinal kanalını aksesuar kanal olarak bırakır (Ellis ve ark., 2007).

Nadiren, pankreasın gelişmekte olan iki bölümü duodenumun ikinci bölümünü (halka şeklindeki pankreas) tamamen çevreler ve duodenal tıkanıklığa neden olabilir (Ellis ve ark., 2007).



Şekil 2.3. Pankreasın gelişimi (Ellis ve ark., 2007).

2.2 Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. 2010 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 43.000'den fazla tahmini yeni pankreas kanseri vakası ve buna atfedilen 36.000'den fazla ölüm vardı. Pankreas kanseri geliştirmenin tahmini yaşam boyu riski yaklaşık 71'de 1'dir (%1,41). Hastalık 45 yaşından önce nadirdir, ancak bundan sonra insidans hızla yükselir ve yaşamın yedinci dekadında zirve yapar. Başlıca risk faktörleri sigara, pankreas kanserinin kendisine veya multipl kanserlere kalıtsal yatkınlık ve daha az olmakla kronik pankreatittir. Pankreas kanseri erken semptomlar göstermez ve ilk semptomlar genellikle nonspesifiktir. Klasik sunumu (ağrısız sarılık) hastaların sadece %13-18'inde bulunur ve

sıklıkla kaşıntı, akolik dışkı, koyu renkli idrar ve kilo kaybı eşlik eder. Lokal olarak ilerlemiş veya ilerlemiş hastalığı olan hastaların %80-85'inde karın ağrısı mevcuttur. Akut pankreatit ve yeni başlayan diabetes mellitus sıklıkla ilk belirtileri olabilir (Tummala ve ark., 2011).

Vakaların %75 kadarında, tümör çoğunlukla uncinat proçesi koruyarak pankreas başı içinde yer alır. Pankreas başındaki tümörler genellikle erken dönemde biliyer obstrüksiyonla ortaya çıkar. Bununla birlikte, gövde ve kuyruktaki tümörler hastalık evresinin sonlarına kadar asemptomatik kalabilir. Cerrahi rezeksiyon, tedavi için standart bakımdır, ancak pankreas tümörü olan hastaların yalnızca <%10'unda başvuru anında rezeke edilebilir tümör vardır. Rezeke edilememeye kriterleri arasında superior mezenterik arter (SMA) ve/veya çölyak arter infiltrasyonu veya metastatik çölyak veya mediastinal lenf nodları dahil olmak üzere uzak metastaz varlığı yer alır. Pankreas tümörünün boyutu, rezektabilitenin ana belirleyicisidir ve ≤ 20 mm tümörlerin %83'e kadarı rezeke edilebilirken, > 30 mm boyutundaki tümörlerin yalnızca %7'si rezeke edilebilir. Rezeke edilebilir tümörü olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %20-25'e kadar yüksek olabilir ve rezeke edilemeyen tümörü olan hastalardan daha avantajlıdır. Bunların çok azı teşhisten sonra 5 yıl hayatta kalır (Tummala ve ark., 2011).

2.3 Pankreasın Premalign (Öncü) Lezyonları

İnvaziv pankreatik duktal adenokarsinomun (PDAC) 5 yılda %90'dan fazla ölüm oranı vardır. Noninvaziv, tedavi edilebilir öncü lezyonları anlamak pankreatik duktal adenokarsinomdan ölüm oranını azaltmak için umut vermektedir. Çalışmalarda 3 önemli pankreatik öncü lezyon gösterilmektedir. Bunlar intraduktal papiller müsinöz neoplazm (IPMN), müsinöz kistik neoplazm (MCN) ve pankreatik intraepitelyal neoplazmı (PanIN) içermektedir (Pittman ve ark., 2017).

Pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC), en ölümcül epitelyal malignitelerden biri olmaya devam etmektedir. Yalnızca %7'lik, hayal kırıklığı yaratan 5 yıllık sağkalım oranıyla PDAC'nin 2030 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedeni olacağı tahmin ediliyor. Bu istatistikler korkunç olmasına rağmen, devam eden klinik çalışmalar, bu maligniteyi cerrahi, kemoterapötik ve radyolojik araçlar kullanarak tedavi etme yöntemlerini geliştirmeye devam etmektedir (Pittman ve ark., 2017).

Artık PDAC'nin kolorektal karsinoma benzer olduğunu biliyoruz, çünkü neoplastik süreci başlatan ilk hücrel mutasyon ile doku istilası anı arasında uzun yıllar geçiyor. Ayrıca pankreastaki öncül lezyonlar hem radyolojik hem de histolojik olarak tanımlana bilmektedir. Öncü lezyondan istilacı PDAC'ye kadar olan genetik mutasyonların çoğu adım adım bilinmektedir (Pittman ve ark., 2017).

2.3.1 Pankreasın Kistik Neoplazmaları

Pankreasın kistik lezyonları yaygındır ve sürekli gelişen radyolojik tekniklerle bir çoğu başka bir endikasyon için görüntüleme sırasında tesadüfen keşfedilir. Bazı pankreas kistleri hasta için risk oluşturmasa da, intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN), müsinöz kistik neoplazi (MCN) ve intraduktal tübülopapiller neoplazi, PDAC'ye ilerleyebilen gerçek neoplazmalardır. Bu kistik neoplazmalar ne kadar erken saptanabilir, doğru bir şekilde sınıflandırılabilir ve tedavi edilebilirse, invaziv PDAC'ye ilerleme olasılıkları o kadar düşüktür (Pittman ve ark., 2017).

2.3.1.1 İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm

İntraduktal papiller müsinöz neoplazmlar (IPMN), pankreatik duktal sistemle bağlantılı, büyük ölçüde (>1 cm) görülebilen kistik neoplazmlardır. Kistler, sıklıkla kistin içine çıkıntı yapan papiller yapıları oluşturan neoplastik müsinöz kolumnar epitel ile kaplanmıştır. IPMN'ler pankreasın herhangi bir yerinde meydana gelebilse de, pankreas başında daha sık görülürler. Bu neoplazmalar erkeklerde ve kadınlarda eşit derecede yaygındır ve olağan tanı yaşı 60 ila 70 arasındadır (Pittman ve ark., 2017).

IPMN'lerin bir çoğu tesadüfen asemptomatik hastalarda ortaya çıkarken, diğer kısmı karın ağrısı, kilo kaybı, pankreatit, ishal (pankreas ekzokrin yetmezliğine sekonder), sarılık, bulantı/kusma ve yeni başlangıçlı diyabet (pankreas endokrin yetmezliğine sekonder) ile bulunmaktadır. IPMN tanısını diğer kistik lezyonlardan ayıran radyolojik özellikler arasında kanal sisteminin tutulumu, ana pankreatik kanal dilatasyonu, dilate dal kanallarını gösteren kist kümeleri ve çevre parankimal atrofi yer alır. IPMN tanısını doğrulamak amacıyla genellikle endoskopik bir ultrason yapılır. Vater ampullasından müsin atılımının bulunması (balık ağzı görünümü) pratik olarak IPMN için

patognomoniktir. Endoskopik ultrason ayrıca lezyonun ince iğne aspirasyonuna ve kist sıvısı örneklemesine olanak tanır (Pittman ve ark., 2017).

Neoplastik müsin üreten bir kist için (MCN veya IPMN) sitolojideki ayırt edici özellik, kalın hücre dışı müsinin varlığını içerir. Stelow ve ark. (2008) 31 IPMN'nin ince iğne aspirasyonlarını gözden geçirdiler ve bu lezyonların çoğunda hücre dışı müsin buldular. IPMN ve MCN için diğer sitolojik özellikler, gruplar halinde müsinöz glandüler epitel hücreleri, papiller kümeler, değişen derecelerde sitolojik atipi içeren tek hücreler ve kist kalıntılarını içerir. Bir IPMN'nin astar epitelini gastrik-foveoler, intestinal, onkositik veya pankreatikobiliyer tipte olabilir. Ancak sitolojik değerlendirmede astar epitelinin kesin karakterizasyonu gerekli değildir (Pittman ve ark 2017).

Genevay ve ark. (2011) histolojik olarak doğrulanmış 112 müsin üreten pankreas kistini değerlendirdi ve sitolojik değerlendirmede yüksek dereceli atipinin müsinöz kistlerde malignitenin en duyarlı belirleyicisi olduğunu gösterdi.

İnce iğne aspirasyon örneğinden sitolojik değerlendirmeye ek olarak, neoplastik müsin üreten pankreatik kistlerin tanısında karsinoembriyonik antijen ve amilaz seviyeleri için kist sıvısı analizi son derece yararlıdır. Yükselmiş bir kist sıvısı karsinoembriyonik antijen seviyesi, müsinöz epitel varlığını yansıtır ve hem MCN'lerde hem de IPMN'lerde görülür. Brugge ve ark. (2004) 192 ng/mL'lik bir karsinoembriyonik antijen seviyesinin, müsinöz ve müsinöz olmayan pankreatik kistleri ayırt etmede %73 duyarlılığa ve %84 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışma şu anda kullanımda olan tüm pankreatik kist sıvısı teşhis parametreleri arasında, karsinoembriyonik antijen konsantrasyonunun, malign olmayan bir müsinöz kistin teşhisi için sitolojik değerlendirmeden bile daha doğru test olduğunu bulmuşlardır. IPMN'ler pankreatik duktal sisteme bağlı olduğundan, bu neoplazmada amilaz seviyeleri de yükselebilir ve IPMN'yi MCN'den ayırmada faydalı olabilir (Brugge ve ark 2015).

İnvaziv karsinomla ilişkili bir IPMN riski, kistik lezyonun yeri ve boyutuna bağlı olarak değişir. Bu riski preoperatif olarak değerlendirmek için klinik ve radyolojik kriterler kullanılır. Cerrahi olarak rezeke edilen IPMN'lerin yaklaşık %30'u nihayetinde invaziv hastalık gösterir. IPMN'lerin bir alt grubu, düşük progresyon riskine sahip oldukları için cerrahi rezeksiyon önerilmez. Bunlar küçük, dal kanalı IPMN'lerini içerir. İlişkili bir PDAC ile IPMN'de daha sık görülen görüntüleme özellikleri arasında ana pankreas kanalı veya distal kolektif safra kanalı dilatasyonu, 3.0 cm'den büyük kistler, çok sayıda kist ve solid komponent veya mural nodül varlığı sayılabilir. Rezeke edilmiş IPMN'li bir

pank्रेasta cerrahiye değerlendirmede patoloğ için en önemli tek faktör, ilişkili bir invaziv karsinomun varlığı veya yokluğudur (Pittman ve ark., 2017).

Kendi başına prognostik olarak anlamlı olmasa da IPMN'leri sınıflandırmanın bir yolu, histolojik incelemede görülen müsinöz astar tipidir. IPMN'nin 4 histolojik alt tipi vardır: gastrik, intestinal, pankreatobilier ve onkositik. Bunlar izole olarak bulunabilir veya tek bir lezyon içinde karışık şekilde görülebilir (Pittman ve ark., 2017).

Bağırsak veya pankreatobilier alt tiplere sahip intraduktal papiller müsinöz neoplazmların ilişkili bir invaziv PDAC barındırma olasılığı daha yüksek iken, tamamen gastrik IPMN'lerin ilişkili bir invaziv maligniteye sahip olma olasılığı en düşüktür. Bağırsak tipi IPMN'lerde ortaya çıkan invaziv PDAC'ler tübüler veya kolloid olabilir. Ek olarak, bağırsak tipi IPMN'ler daha sık olarak ana pankreatik kanalı içerirken, dal kanalı tipi IPMN'ler genellikle gastrik tip farklılaşma gösterir (Furukawa ve ark., 2011; Distler ve ark., 2013). Epiteyal alt tipteki bu ayrımlar, ameliyat öncesi planlama için diğer özelliklerle birlikte yararlı olabilir. Bununla birlikte, değerlendirme için tamamen rezeke edilmiş kist mevcut olduğunda, IPMN'lerin önemli bir azınlığının karışık veya sınıflandırılmayan bir fenotip gösterdiği gösterilmiştir. Bu neoplazmaya özgü heterojenite nedeniyle, epiteyal alt tiplerin klinik ve prognostik faydası sınırlıdır (Schaberg ve ark., 2016).

IPMN ile ilişkili invaziv PDAC'ı olan hastalar, yaklaşık % 30 ila % 50 arasında tahmini 5 yıllık bir sağkalıma sahiptir. Bu, eşzamanlı bir IPMN'nin yokluğunda PDAC'li hastalardan daha iyi bir prognoz olmasına rağmen, noninvaziv bir IPMN'ye sahip olan ve tahmini 5 yıllık genel sağkalımı % 70 ila % 90 olan hastalardan çok daha düşük bir sağkalım oranıdır. Bu nedenle komşu pankreas parankimi olan bir IPMN'nin geniş çapta örneklenmesi doğru tanı ve prognoz için hayati önem taşır. İkincisi, IPMN'ler genellikle multifokaldir ve bu nedenle hastalar tüm pankreasta hem senkron hem de metakron hastalık riski altındadır. İnvaziv olmayan bir IPMN için kısmi pankreas rezeksiyonu uygulanan bir hastada nüks veya kalan pankreasta yeni hastalık riski %20'den azdır. Buna karşılık, bir IPMN ile invaziv PDAC'a sahip olduğu bulunan hastalarda, genellikle metastatik hastalık olarak, neredeyse %50'lik bir nüks oranı vardır. Bu veriler, invaziv olmayan hastalığı olanlar da dahil olmak üzere, ameliyattan sonra hastaları takip etmenin kritik önemini vurgulamaktadır (Pittman ve ark., 2017).

2.3.1.2 Müsinöz Kistik Neoplazm

Müsinöz kistik neoplazmlar (MCN), IPMN'lerin aksine, pankreas duktal sistemi ile iletişim kurmayan, büyük ölçüde görülebilen kistik neoplazmlardır. Müsinöz kistik neoplazmlar, altta belirgin ve patognomonik içsi hücreli yumurtalık tipi stroma bulunan neoplastik müsinöz kolumnar epitel ile döşelidir. Bu tip kist pankreasın gövde veya kuyruğunda daha çok görülmektedir ve kadınlarda erkeklerden çok daha yaygındır (~20:1) (Pittman ve ark., 2017).

Bazı hastaların abdominal görüntüleme sırasında tesadüfen bir MCN'ye sahip olduğu bulunmuştur. Ancak bir MCN'ye sahip hasta ayrıca karın ağrısı veya karında dolgunluk hissi ile başvurabilir. MCN'ler duktal sistemle iletişim kurmadığından, MCN'li hastaların pankreatit, sarılık veya yeni başlayan diabetes mellitus ile başvurma olasılığı, IPMN'li hastalara göre daha düşüktür. MCN tanısını destekleyen radyolojik özellikler arasında kalın duvarlı soliter kist, internal septasyonlar ve periferik kalsifikasyonlar yer alır. MCN'nin sitolojik özellikleri, IPMN'ninkilere benzer ve bu nedenle, yalnızca sitolojik özelliklere dayalı olarak MCN'yi IPMN'den ayırmak zordur. Histolojide görülen bir MCN'nin yumurtalık tipi stromasına sitoloji örneğinde nadiren rastlanır. Ancak sitoloji, IPMN'lerle ilgili kriterleri kullanarak müsin üreten bir kistin varlığını doğrulayabilir (Pittman ve ark., 2017).

Müsinöz kistik neoplazmlar, vakaların yaklaşık %15 ila %30'unda ilişkili bir invaziv PDAC'ye sahiptir. İnvazyon riski, klinik, görüntüleme, sitoloji ve cerrahi patoloji bulgularına dayalı olarak belirlenebilir. Genel olarak, artan yaş, bir MCN'den kaynaklanan invaziv PDAC için bir risk faktörüdür. Karsinom ile yaş arasındaki bu ilişki, MCN'nin invaziv PDAC'nin bilinen bir öncüsü olduğu göz önüne alındığında şaşırtıcı değildir. Görüntüleme çalışmalarında, daha büyük kist boyutu, MCN içindeki septasyonların kalınlaşması ve kist içi veya bitişik bir solid kitlenin varlığı, ilişkili bir invaziv PDAC'yi düşündürebilecek radyolojik özelliklerdir. Bir MCN'den kaynaklanan invaziv karsinom için endişe verici olan sitopatolojik özellikler IPMN'dekilere benzer olup nükleomegali, kümeleşme, düzensiz kromatin dağılımı, düzensiz nükleer konturlar yer alır (Pittman ve ark., 2017).

IPMN'ler için geçerli olduğu gibi, rezeke edildikten sonra, patologun belirlemesi gereken en önemli faktör, ilişkili bir invaziv karsinomun bulunup bulunmadığıdır. Numunenin değerlendirilmesinde, solid stromal bileşen veya papiller özelliklere sahip bir intrakistik nodül bulunması genellikle invaziv bir bileşenle ilişkilidir. Yüksek dereceli

displazi, müsinoz epitelin altındaki klasik yumurtalık tipi stromanın kaybı veya silinmesi gibi komşu bir invaziv PDAC için endişe uyandıran histolojik özelliktir. Bu nedenlerden dolayı, invazyonun varlığını tamamen dışlamak için kist duvarından ve kiste bitişik herhangi bir nodüler alandan kapsamlı örnekleme gereklidir (Pittman ve ark., 2017).

MCN için standart tedavi genellikle lenf nodu diseksiyonu ile distal pankreatektomidir (Tanaka ve ark., 2012). Rezeksiyon numunesinde yalnızca invaziv olmayan MCN olduğu bulunan hastaların herhangi bir ek takibe ihtiyacı yoktur. Çünkü IPMN'lerin aksine, MCN'ler soliter lezyonlardır ve invaziv olmayan MCN'li bir hasta için 5 yıllık genel sağkalım oranı %100'e yaklaşır. İlişkili bir invaziv PDAC'nin varlığı, 5 yıllık sağkalımı %25 ila %35'e düşürür. Bu vakalarda pankreas parankimini istila etmeyen ancak MCN'nin yumurtalık stroması ile sınırlı olan mikroskobik adenokarsinom odakları olarak tanımlanan minimal invaziv karsinomun varlığı mükemmel bir prognoz sağlar. Minimal invaziv karsinom rezeksiyonla tedavi edilse de, bu lezyonlar nadiren tekrarlayabilir. Bu yine doğru teşhis ve prognoz için kist duvarından kapsamlı örneklemenin önemini vurgulamaktadır (Pittman ve ark., 2017).

2.3.1.3 İntraduktal Tubulopapiller Neoplazm

Pankreasın intraduktal neoplazmları, Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasının güncel 4. baskısında, pankreas duktal sisteminde büyüyen duktal farklılaşmaya sahip makroskopik epitelyal neoplazmlar olarak tanımlanmaktadır. Bu kategoriye dahil olan iki varlık, intraduktal papiller müsinoz neoplazm (IPMN) ve intraduktal tübülopapiller neoplazmdır (ITPN) (Rooney ve ark., 2016).

İnaduktal tübüler neoplazm daha sonra ayrıca intraduktal tübüler adenom ve intraduktal tübüler karsinom olarak sınıflandırıldı. İntraduktal tübüler adenom, intraduktal tübüler karsinomun öncüsü olarak kabul edildi (Yamaguchi ve ark., 2013). Hem IPMN hem de ITPN, kistik veya solid kitle oluşturabilir. İntraduktal neoplazmlar ile PanIN arasındaki fark, PanIN'in mikroskobik olmasıdır. Aksine tanım gereği, hem IPMN hem de ITPN, 1 cm'lik rastgele bir minimum boyut kriteri ile büyük ölçüdedir ve radyolojik olarak saptanabilen lezyonlardır. İntraduktal tübülopapiller neoplazmlar, tübüler veya papiller histolojik büyüme paternlerinin değişken bileşenlerine sahip olabilir. Bu neoplazmlar, invaziv karsinom ile ortak ilişkileri ve gösterdikleri progresyon nedeniyle premalign olarak kabul edilir. ITPN, pankreasın nadir bir intraduktal epitelyal neoplazmdır. Tüm pankreas

ekzokrin neoplazmlarının %1'inden azını ve intraduktal pankreas neoplazmlarının yaklaşık %3'ünü oluşturur (Rooney ve ark., 2016).

İTPN genellikle taranan faz boyunca zayıf kontrastlanan lezyonlar olarak görülür (Yoshida ve ark., 2015). Motosugi ve ark. (2012) dinamik BT'de (10'da 7, %70) ve MR görüntülerinde (8'de 5, %63) İTPN'lerde ana pankreatik kanaldaki tümörü temsil eden biraz daha yüksek yoğunluklu alan ve genişlemiş proksimal kanalı temsil eden daha düşük yoğunluklu alan olmakla iki tonlu bir kanal işareti tanımladı.

İTPN'lerin çoğu, duktal dilatasyon ile ana pankreatik kanalda ortaya çıkar. Vakaların sadece yaklaşık %5'i (41'in 2'si) dal kanallarında ortaya çıkar. Dal kanallı İTPN'lerde ne dilate ana pankreatik kanal ne de iki tonlu kanal işareti vardır. İTPN'nin bir diğer karakteristik özelliği, MRCP ve ERCP görüntülerinde görülen ve intraduktal büyümeyi gösteren “şarap şişesi mantarı işareti”dir. Nadiren bir İTPN vakasında, nöroendokrin tümörle karıştırılabilecek kaba kalsifikasyon olabilir (Rooney ve ark., 2016).

İTPN'nin nadir görülmesi ve nispeten yeni tanınması ve sınıflandırılması nedeniyle, bu varlık hakkında şu ana kadar yalnızca sınırlı veri bulunmaktadır. Bildirilen sınırlı vakalara göre, İTPN erkeklerde ve kadınlarda yaygın olarak görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 61'dir (aralık, 35-78 yaş). Hastaların yaklaşık üçte ikisi karın ağrısı, kusma, kilo kaybı, diyabet alevlenmesi, sarılık ve ateş gibi spesifik olmayan semptomlarla başvurur. Hastaların yaklaşık üçte biri, lezyonlarının tesadüfen keşfedilmesiyle asemptomatiktir. İTPN'lerin yaklaşık yarısı pankreasın başında bulunur. Bununla birlikte, İTPN'lerin gövde (% 17), kuyruk (% 7), baş-gövde (% 3), gövde-kuyruk (% 7) ve yaygın tutulum (% 14) dahil olmak üzere diğer pankreas bölgelerinde de ortaya çıkabilir. Bu tümörler genellikle yavaş büyür ve bu nedenle tanı anında nispeten büyüktür. Tümörün boyutu 1 ila 15 cm (ortalama 3 cm) arasında değişir. Laboratuvar testleri, serum tümör antijenleri de dahil olmak üzere genellikle spesifik değildir. Çoğu vakada tedavi cerrahidir. En sık uygulanan prosedürler pilor koruyucu pankreatoduodenektomi ve distal pankreatektomidir (Kölby ve ark., 2015).

2.3.2 Pankreatik Adenokarsinomun Kistik Olmayan Öncüsü

2.3.2.1 Pankreatik İntraepitelyal Neoplazm

Pankreatik İntraepitelyal Neoplazm (PanIN) mikroskopik ve genellikle multifokal olduğundan, artık çoğu PDAC'nin PanIN lezyonlarından kaynaklandığına inanılsa da, kist gibi cerrahi rezeksiyonla tedavi edilemez. Bununla birlikte, normal duktal epitelyumun PanIN'in evreleri boyunca invaziv kansere dönüşümünde meydana gelen moleküler değişiklikleri anlamak, yalnızca PDAC için potansiyel tedaviler hakkında değil, aynı zamanda invaziv malignitenin moleküler mekanizması hakkında da bilgi sağlar (Pittman ve ark., 2017).

Hem PanIN hem de IPMN için basitleştirilmiş bir 2 katmanlı sınıflandırma önerilmiştir. Bu sistemde PanIN-1 ve PanIN-2 düşük dereceli, PanIN-3 ise yüksek dereceli olarak adlandırılır (Basturk ve ark., 2015). Bu terminoloji, büyük ölçüde PanIN lezyonlarının klinik önemine dayanmaktadır. Cerrahi olarak rezeke edilmiş örneklerde, Pan-IN 1 veya 2'nin (düşük dereceli PanIN) varlığı, cerrahi rezeksiyon sınır pozitif olsa bile, kalan pankreasta rezidüel veya tekrarlayan PDAC varlığı ile ilişkilendirilmemiştir. Öte yandan PanIN-3 (yüksek dereceli PanIN), invaziv PDAC varlığında sıklıkla bulunur ve bu nedenle bildirilmelidir (Basturk ve ark., 2015; Andea ve ark., 2003; Matthaei ve ark., 2011). Aslında, PanIN-3 olarak adlandırılan lezyonlar bazen "kanalların kanserleşmesini" veya invaziv bir PDAC'nin intraduktal yayılmasını temsil edebilir. Pankreasta yeterli örnekleme yapılması, invaziv bileşenin varlığını doğrulayabilmelidir (Basturk ve ark., 2015).

Pankreatik intraepitelyal neoplazm lezyonları sıklıkla lobüler parankimal atrofi ile çevrilidir. Atrofi multifokal veya yeterli boyutta soliter olduğunda, endoskopik ultrasonda saptanabilir. Güçlü aile öyküsü veya bilinen genetik risk faktörü olan PDAC için yüksek risk taşıyan hastalarda, multifokal atrofi bulgusu, multifokal PanIN lezyonları ve olası PDAC riski açısından anlamlıdır. Çalışmalar, bir pankreas hücresindeki ilk mutasyondan istilacı malignite olayına ilerlemenin daha uzun değilse de en az 10 yıl sürdüğünü öne sürüyor. O halde, risk altındaki popülasyonun seçilmiş bir kısmının taranması, istiladan önce yüksek dereceli PanIN lezyonlarının saptanmasına ve tedavisine olanak sağlayabilir (Pittman ve ark., 2017).

PanIN'de tanımlanan genetik değişiklikler, histolojik displazinin ilerlemesi ile ilişkilidir. Düşük dereceli PanIN lezyonlarında bulunan en erken değişiklikler, KRAS'ta

telomerlerin kısalması ve aktive edici nokta mutasyonlarıdır. Telomerler, hücre bölünmesi sırasında kırılmayı önleyerek genomik materyalin bütünlüğünü korumaktan sorumlu olan kromozomların uçlarında tekrarlanan dizilerdir. Çeşitli kanserlerde telomer kısalması ve telomeraz aktivitesinde anormallikler tespit edilmiştir (Pittman ve ark., 2017).

Mutasyona uğramış KRAS proteinleri, mitojenle aktive olan protein kinaz ve AKT sinyal kaskadları içinde düzensizliğe ve yapıcı sinyal aktivasyonuna izin verir. İnsan PDAC dokuları üzerinde yapılan çalışmalar, KRAS kodon 12 mutasyonlarının düşük dereceli PanIN'de, yüksek dereceli lezyonlarda ve invaziv PDAC'de oldukça yaygın olduğunu defalarca göstermiştir. Tümör baskılayıcı gen olan CDKN2A'daki mutasyonlar genellikle KRAS mutasyonlarından sonra ortaya çıkar ve bu nedenle yüksek dereceli PanIN lezyonlarından daha yaygındır. CDKN2A'nın protein ürünü olan p16, hücre döngüsünün gerekli bir bileşenidir ve normal koşullar altında siklin D1'i inhibe eder. PanIN ve PDAC patogeneğinde, CDKN2A'nın silinmesi veya promotör metilasyonunun durdurulmasına sekonder olarak p16 fonksiyonu kaybedilebilir. Nükleer p16 kaybının bulunduğu immünohistokimyasal çalışmalarda, kronik pankreatit ortamında PanIN lezyonlarının bir alt grubunda hücre döngüsünde düzensizlikler olduğu gösterilmiştir. Bununla da artan histolojik displazi ile hücre döngüsü düzensizliğinin prevalansının arttığını doğrulanmıştır (Pittman ve ark., 2017).

Yüksek dereceli PanIN'lerde ve invaziv PDAC'de bulunan mutasyonlar, neredeyse yalnızca tümör baskılayıcı genler olan TP53 ve SMAD4'te meydana gelir. Normal koşullar altında p53 proteini, hücre döngüsü, DNA onarımı ve apoptotik yol dahil olmak üzere birçok hayati hücre işlevi için gereklidir. İşlevsel p53 olmadan, hücreler hasar görse bile çoğalmaya devam edebilir. P53 kaybı neredeyse her zaman bir TP53 alelinin kaybından ve ikinci alelin mutasyonundan kaynaklanır. SMAD4/DPC4, TP53'e benzer şekilde kaybolur, ancak genin homozigot silinmesi de meydana gelebilir. İşlevsel bir SMAD4/DPC4 proteini olmadan dönüştürücü büyüme faktörü β sinyal yolu kesintiye uğrar ve tümör büyümesi kontrol edilmeden devam edebilir. SMAD4 geninin inaktivasyonu veya silinmesi, invaziv PDAC'de daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir (Pittman ve ark., 2017).

Pankreatik sıvının endoskopik olarak toplanması ile PanIN ve PDAC'de yaygın olan mutasyonlar için analiz teknikleri geliştirilmektedir. PDAC olduğu bilinen hastaların pankreas salgılarında KRAS mutasyonları ve yüksek telomeraz aktivitesi tespit edilebilmektedir (Eshleman ve ark., 2015; Hata ve ark., 2016). Eshleman ve ark. (2015) tarafından "normal kontrol" hastalarının küçük bir kısmının da KRAS mutasyonlarını

barındırdığı bulunmuştur. Pittman ve ark. (2017) kontrol hastalarında, bir gün invaziv karsinomaya ilerlemeyi önlemek amacıyla gelişmiş görüntüleme ve salgı analizi ile takip edilebilecek PanIN'lerin olabileceğini düşünmektedirler.

2.4 Görüntüleme Yöntemleri

Şu anda pankreas kanserinin teşhisi ve preoperatif evrelemesi için kullanılan görüntüleme teknikleri arasında transabdominal ultrason (US), kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MR kolanjiyopankreatografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve endoskopik ultrason (EUS) gibi invaziv görüntüleme yöntemleri yer alır (Tummala ve ark., 2011).

2.4.1 Transabdominal Ultrason (US)

Transabdominal ultrason (US), yaygın olarak bulunabilen, non-invaziv, kontrastla ilişkili yan etkileri olmayan nispeten ucuz bir görüntüleme yöntemidir. Genellikle koledokolitiazisi ekarte etmek, sarılık ve karın ağrısı ile başvuran hastalarda biliyer dilatasyon aramak için yapılır. Pankreas tümörlerini teşhis etmek için konvansiyonel US'nin dünyadaki gerçek doğruluğu %50 ila %70'tir. US sonuçları büyük ölçüde operatöre bağlıdır. Ayrıca pankreas değerlendirilmesinde vücut yapısı (yağ dokusu), barsak gazı superpozisyonu ve hasta rahatsızlığı US kullanımını sınırlayabilir. Pankreas etiyojisini düşündürülen belirti ve semptomları olan bir hastada ilk US koledokolitiazisi dışlıyorsa, ileri değerlendirme için genellikle BT veya MRG kullanılır (Tummala ve ark., 2011).

2.4.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi (BT), pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda yapılan ilk kapsamlı görüntüleme yöntemidir. Son on yıldan bu yana BT teknolojisindeki gelişmeler, pankreas kanserinin teşhisinde ve tümör evrelemesindeki doğruluğunu artırdı (Tummala ve ark., 2011).

2.4.2.1 Kontrastsız BT

Pankreası değerlendirmek için kontrastsız BT kullanımı, böbrek yetmezliği olan veya kullanılan iyotlu kontrast maddeye alerjik reaksiyon gösteren hastalarla sınırlıdır. Pankreas tümörleri hipovasküler olduğundan ve yalnızca kontrastlı görüntüleme ile görüntülenebildiğinden, kontrastsız BT taramalarının pankreas tümörleri için zayıf duyarlılığı ve özgüllüğü vardır ve bu nedenle tanı koymak için güvenilemez (Tummala ve ark., 2011).

2.4.2.2 İntravenöz kontrastlı BT

Multidetector BT, çok ince dilim kesimleri, daha yüksek görüntü çözünürlüğü ve daha hızlı görüntü elde etmeyi sağlar. Bu teknik, pankreas adenokarsinomunun SMA, çölyak trunkus, superior mezenterik ven (SMV) ve portal ven ile ilişkili olarak daha iyi görüntülenmesini sağlar, çünkü BT ile pankreas görüntülenirken daha büyük parankimal, arteriyel ve portal venöz kontrastlanma elde edilir. Bu potansiyel olarak pankreatik karsinomun erken teşhisine ve doğru evrelemesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, intravenöz kontrastlı BT, genellikle pankreas kanseri olduğundan şüphelenilen çoğu hastanın ilk değerlendirmesi için tercih edilen görüntüleme prosedürü olarak kabul edilir.

Pankreatik duktal adenokarsinom hipovaskülerdir ve bu nedenle dinamik BT'nin erken fazında çevredeki pankreatik parankim ile karşılaştırıldığında zayıf bir şekilde kontrastlanır ve gecikmiş görüntülerle kademeli olarak artar. Sonuç olarak, kontrastlı BT'de pankreatik adenokarsinom tipik olarak hipodens bir alan olarak görülür. Ancak bazen çevredeki normal parankim ile izodens olabilir ve bu nedenle yanlış tanıya yol açabilir. Prokesch ve ark. (2002) kitle lezyonunun BT'de açıkça tanımlanamadığı durumlarda pankreas parankimi üzerinde kitle etkisi, atrofik distal parankim, pankreas kanalının aniden kesilmesi gibi indirekt belirtilerin ve pankreatik kanal dilatasyonunun (kesintili kanal işareti) önemli olduğunu ve tümör belirteçleri olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir.

Birden fazla çalışma, pankreas kanserini düşündüren bulgular olarak ekstrahepatik biliyer dilatasyon ve/veya pankreatik kanal dilatasyonu (çift kanal işareti) bildirmiştir. Pankreas kanserine bağlı değişiklikleri yakından taklit edebilecekleri ve yanlış tanıya yol açabilecekleri için, kronik pankreatitin neden olduğu parankim değişikliklerinin farkında olmak da önemlidir. Kontrastlı BT lokal yayılımı, komşu vasküler yapıların

invazyonunu ve cerrahi rezektabiliteyi %80-90 doğrulukla değerlendirebilmektedir. Ancak ameliyat öncesi evreleme için karaciğer metastazlarını ve erken lenf nodu metastazını saptamada sınırlıdır. Kontrastlı BT'nin mutlak kontrendikasyonları böbrek yetmezliği ve kontrast alerjisi olan hastalardır (Tummala ve ark., 2011).

2.4.2.3 Pankreas protokolü BT (BT anjiyografi)

Ameliyat öncesi evreleme ve rezektabilite değerlendirmesi genellikle pankreas protokolü BT veya BT anjiyografi kullanılarak yapılır. BT anjiyografi, intravenöz kontrast enjeksiyonundan sonra arteriyel ve venöz fazlarda yapılan görüntüleme ile iyotlu iyonik olmayan kontrastın bolus uygulamasıyla yapılır. Kontrast enjeksiyonunun başlamasından sonraki ilk 30 saniyeye karşılık gelen arteriyel kontrastlanma fazı, çölyak trunkusu, superior mezenterik arter ve peripankreatik arterlerin mükemmel opasifikasyonunu sağlar. Kontrast enjeksiyonunun başlamasından 60-70 saniye sonra elde edilen portal venöz faz, superior mezenterik ven, splenik ve portal venlerin yanı sıra pankreasın kendisinin ve mevcut olabilecek karaciğer metastazlarının daha iyi kontrastlanmasını sağlar (Tummala ve ark., 2011).

2.4.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Pankreas kanseri için US veya BT'de şüpheli bulguları olan hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Pankreasın MRG incelemesi intravenöz kontrast madde uygulaması ile yapılır ve en sık kullanılan ajan gadolinyumdur. Pankreatik ve venöz fazlarda gadolinyumlu T1 ağırlıklı görüntülerde pankreas kanseri hipointenstir. Çünkü pankreas parankimine kıyasla bol miktarda fibröz stroma ile hipovaskülerdir. Tümörler kontrast maddenin yavaş akması nedeniyle geç faz görüntülerde izointens görünür. MRG, BT taramasında bir kitle lezyonu tanımlanamadığında pankreas kanserini saptamak için yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte MRG'nin kontrastlı BT'ye göre belirgin bir tanısal avantajı yoktur (hassasiyet BT'de %86'ya karşı MRG'de %84). İki testi birleştirmek, yalnızca bir testle elde edilen başarıyı iyileştirmez. MRG, pankreasın kistik lezyonlarını karakterize etmede daha iyidir ve pankreas kanserinin teşhisine yardımcı olacak bazı dolaylı radyolojik kanıtlar sağlayabilir. Vücutta metal

bulunan (örn: kalp pili, implant) ve kontrast alerjisi olan hastalarda kontrendikedir (Tummala ve ark., 2011).

2.4.4 Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP)

Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), diğer radyografik tanı tekniklerine yararlı bir yardımcı yöntemdir ve pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda preoperatif tercih edilen görüntüleme prosedürü olarak tercih edilebilir. MRCP, pankreatikobiliyer ağacın, karaciğer parankiminin ve vasküler yapıların üç boyutlu görüntüsünü oluşturmak için manyetik rezonans teknolojisini kullanır. MRCP, safra ağacı ve pankreatik kanalın anatomisini tanımlamada BT'den daha iyidir. Bir striktürün hem üstündeki hem de altındaki safra kanallarını değerlendirme kabiliyetine sahiptir ve ayrıca intrahepatik kitle lezyonlarını da belirleyebilir. Pankreas kanserlerini saptamada ERCP kadar hassas olduğu ve konvansiyonel ERCP'den farklı olarak duktal sisteme kontrast madde verilmesini gerektirmediği bildirilmektedir. Böylece endoskopik işlemler ve kontrast uygulaması ile ilişkili morbidite önlenir. MRCP, tüm merkezlerde pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda henüz tam olarak ERCP'nin yerini almamıştır. Ancak gastrik çıkışta veya proksimal duodenumda yüksek dereceli stenozu olan hastalarda veya biliyer duktal sisteme ERCP ile erişimi zorlaştıran cerrahi sonrası belirli anatomiye sahip hastalarda (örn. Billroth II, Roux-en Y biliyer baypas) kullanılabilir (Tummala ve ark., 2011).

Kronik pankreatitin MRG'de pankreatik adenokarsinomdan ayırt edilmesi zor olabilir çünkü her ikisi de T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu gösterir ve her ikisi de pankreatik ve/veya biliyer duktal obstrüksiyon ile ilişkili olabilir. Dinamik kontrastlı MRG, kronik pankreatit ve pankreas kanserini kontrastlanma derecesi ve zamanına göre ayırt edemez. MRCP görüntüleri, kronik pankreatit ile pankreatik adenokarsinomu ayırt etmede özellikle ana pankreatik kanalın tıkalı olmadığını gösteren kanala penetrasyon bulgusu varsa daha yardımcı olabilir (Tummala ve ark., 2011).

2.4.5 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) Görüntüleme

18-florodeoksiglukoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması, kanserler gibi metabolik olarak aktif proliferatif lezyonları, FDG birikimi yapmayan benign lezyonlardan (kronik pankreatit gibi inflamatuvar lezyonlar dışında) ayırt etmek için fonksiyonel aktiviteye dayanır. Şüpheli pankreas kanserinin teşhis ve evrelemesinin değerlendirmesinde PET'in faydası belirsizliğini koruyor. PET'in kontrastlı BT ile elde edilenin ötesinde bilgi sağlayıp sağlamadığına dair hala bir fikir birliği yoktur. Daha yeni çalışmalar, PET taramalarına kıyasla daha iyi uzaysal çözünürlüğe sahip olan entegre PET/BT'nin (Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografinin) değerini araştırmıştır (Tummala ve ark., 2011). Bir vaka serisinde, tek başına BT ile karşılaştırıldığında pankreas kanseri tanısı için PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %89'a karşı %93 ve %69'a karşı %21 olmuştur. PET/BT aynı zamanda tümör evrelemesi ve uzak metastazların tespiti için kullanılan geleneksel görüntüleme yöntemlerinden (BT, BT anjiyografi, EUS) üstündür (duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %89'a karşı %56 ve %100'e karşı %95 idi) (Heinrich ve ark., 2005). Bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı, PET/BT'nin BT bileşeninin intravenöz kontrast madde kullanılmadan gerçekleştirilmesi idi. Kontrastlı BT ile karşılaştırıldığında, mevcut veriler PET'in veya entegre PET/BT'nin herhangi bir ek bilgi sağladığını göstermez (Tummala ve ark., 2011).

2.4.6 Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP)

Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP), bilinen veya şüphelenilen pankreatobiliyer maligniteleri olan hastalarda tanı ve palyasyon amacıyla kullanılır. Bir ERCP sırasında, kanül endoskoptan pankreas veya safra kanallarına geçirilir. Kanül yoluyla kanallara kontrast madde enjekte edilir ve floroskopik olarak biliyer ve pankreatik duktal sistemler görüntülenir. Diğer görüntüleme yöntemlerinin aksine, ilgili kanalların doku tanısı iğne aspirasyonu, fırça sitolojisi ve forseps biyopsisi kullanılarak yapılabilir. Fırça sitolojisinin duyarlılığı %35-70, özgüllüğü %90'dır. ERCP sırasında biliyer striktürden fırça sitolojisi, İİAB ve forseps biyopsisi kullanılarak yapılan üçlü örnekleme, kanser teşhisi için duyarlılığı %77'ye çıkarır. ERCP ve biliyer darlığın fırçalanması, kolanjiokarsinom için pankreas karsinomuna kıyasla daha iyi tanısal

doğruluğa sahiptir (yaklaşık %80). ERCP'nin pankreas ve biliyer kanserlerin evrelemesinde sınırlı bir rolü vardır (Tummala ve ark., 2011).

Pankreas ve biliyer kanserli hastalarda biliyer obstrüksiyonun palyasyonu, ERCP veya cerrahi bypass ile biliyer stent yerleştirilmesi ile gerçekleştirilebilir. Mevcut kanıtlar, her iki alternatifin de önemli bir avantajını göstermez. Bu nedenle seçim, klinik veriler, hasta veya doktor tercihinine bağlı olarak yapılabilir. ERCP yaygın olarak bulunan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntem, genel kaynak kullanımının daha düşük olması ve daha kısa hastanede kalış süresi nedeniyle bazı durumlarda cerrahiye tercih edilebilir. ERCP'nin potansiyel olarak rezeke edilebilir pankreas kanserleri için cerrahi öncesi biliyer drenajdaki rolü şuanda tartışılmaktadır ve spesifik klinik duruma göre bireyselleştirilmelidir. Fakat, pankreas kanserli hastaların büyük çoğunluğu, kemoterapi ve/veya radyasyon gerektiren, rezeke edilemeyen veya sınırdaki rezeke edilebilir bir tümöre sahiptir. Bu hastaların safra drenajı için ERCP'den fayda görür. Akut pankreatit ERCP sonrası hastaların %5-7'sinde görülen bir yan etkidir. Gastrointestinal kanama, perforasyon, enfeksiyon ve boğaz ağrısı ERCP'nin diğer daha az yaygın komplikasyonlarıdır (Tummala ve ark., 2011).

2.4.7 Endoskopik Ultrason (EUS)

Pankreas kanserinin erken teşhisi için en umut verici görüntüleme tekniklerinden biri endoskopik ultrasondur (EUS). Yüksek çözünürlüğü ile, histopatolojik inceleme için ince iğne aspirasyonu (İİA) veya ince iğne biyopsisi ile doku örnekleri alma imkanı ile 2-3 mm kadar küçük fokal lezyonları saptayabilir. Pankreas kanseri ile ilgili olarak EUS endikasyonlarına kalıcı epigastrik ve/veya sırt ağrısı, yaşlılarda diyabetin akut başlangıcı, açıklanamayan kilo kaybı, akut veya kronik pankreatit, diğer görüntüleme modalitelerinde şüpheli sonuçlar dahildir. Bunlara özellikle 45 yaşın üzerindeki bireylerde ve yüksek riskli bireylerde (örn. ailede güçlü pankreas kanseri öyküsü, Peutz-Jeghers sendromu veya multipl endokrin neoplazi (MEN) bulunan kişiler) eklenebilir (Helmstaedter ve ark., 2008).

Endoskopik ultrason oldukça duyarlı bir yöntem olarak tanımlanmıştır, ancak özellikle pankreas kanseri evrelemesinde doğruluk sonuçları farklılık göstermektedir. İlk çalışmalar %94'e varan mükemmel doğruluk oranları gösterdi, ancak daha sonraki yayınlarda sonuçlar düştü. Doğruluk oranları yaklaşık % 60 ila % 70 gibidir (Helmstaedter ve ark 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Ocak 2019 - aralık 2022 tarihleri arasında kurumumuzda pankreas lezyonu nedeniyle US-ÇİB ve EUS-İİA yapılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmadaki tüm işlemler, ulusal araştırma komitesi standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu etik yönergelerine uygun olarak insan katılımcılar üzerinde gerçekleştirildi. Yerel etik kurul tarafından onay alındı (karar no: 2023/4376). Kayıtların retrospektif olarak incelenmesi için kurumlardan izin alındı.

İşlem yöntemi, kullanılan iğne tipleri belirtildi. Hastaların tıbbi kayıtları ve radyolojik görüntüleri hastane bilgi sisteminden elde edildi. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastaların biyopsi öncesi ve sonrası alınan kesitsel görüntüleri incelendi. Hastaların radyolojik görüntülerinin incelenmesi ile lezyonların yeri, boyutu ve doğası belirlendi. Bu bilgiler kullanılarak biyopsi yöntemleri belirlendi. İşlemler alanında deneyimli endoskopistler ve girişimsel radyologlar tarafından uygulandı.

Dosya taraması ve görüntüleme bulgularının kayıtları retrospektif olarak incelenerek biyopsi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar elde edildi. Laboratuvar bulgularından serum amilaz ve lipaz değerlerinde (amilaz >100 U/L ve lipaz >60 U/L) 3 kat artış akut pankreatit için anlamlı kabul edildi. Biyopsiden 1 gün sonra yapılan batın US bulgularında peripankreatik bölgede hematoma varlığı, pankreas parankim ödemi, peripankreatik sıvı toplanması ve azalmış pankreatik parankimal eko bulguları incelendi. Laboratuvar parametrelerinde yükselme olmaması ve ultrasonografik bulguların normal olması sonucunda pankreatit veya hematoma olmadığı öğrenildi. Biyopsi sonrası yapılan USG ve takip muayenelerinde uygulanan BT görüntüleri değerlendirilerek psödoanevrizma varlığı araştırıldı. Arşivdeki histoloji ve sitoloji raporları incelendi. Patoloji sonuçları yetersiz veya yeterli materyal olarak tanımlandı. Yeterli biyopsi sonucu malign ve benign lezyonlar olarak 2 grupta sıralandı. Sonuç olarak benign lezyonlar, malign lezyonlar ve yetersiz biyopsiler olarak 3 grup oluşturuldu. Patoloji raporu, numunenin malign hücreler veya malignite şüphesi düşündürülen hücreler içerdiğini bildirdiğinde, sonuçlar pozitif olarak kategorize edildi. Pozitif kategorideki sonuçlar, cerrahi biyopsi sonrası veya primer lezyonun tedavisinden sonra veya metastatik lezyonun biyopsisinden sonra

doğrulandığında gerçek pozitif olarak kabul edildi. Patoloji raporunda örneklerin malign hücre içermediği veya sadece benign hücreler içerdiği örnekler negatif olarak sınıflandırıldı. Negatif olarak sınıflandırılan vakaların, daha sonraki bir cerrahi biyopside doğrulandığında veya en az 1 yıllık BT görüntüleme takiplerinde stabilite veya regresyon izlendiğinde gerçek negatif olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen toplam 229 hastanın 89'una EUS-İİA uygulanır iken 140'ına US US-ÇİB uygulandı. 229 hastanın 102'inde cerrahi patoloji sonuçları, metastatik lezyonların biyopsi sonuçları ve takip bulguları ile tanı doğrulandı.

3.2 Ultrason Kılavuzluğunda ÇİB

Hastalar, kanama ve bitişik organ yaralanması dahil olmak üzere biyopsi prosedürünün riskleri hakkında bilgilendirildi. Hastalardan biyopsi öncesi yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. İşlem öncesi tam kan sayımı, protrombin ve parsiyel tromboplastin süreleri, uluslararası normleştirilmiş oranlar ve trombosit sayıları belirlendi. Uluslararası normleştirilmiş oran değerleri 1,5'in altında ve trombosit sayısı 100.000/mL'nin üzerinde olan hastalar biyopsi için uygun kabul edildi. Tüm biyopsi işlemleri yarı steril ortamda en az 5 yıllık deneyime sahip girişimsel radyologlar tarafından gerçekleştirildi.

Kılavuz görüntüleme için cihaz olarak transabdominal problu (3.5 MHz, Esaote MyLabX8 eXP, Genova/İtalya) US cihazı, US-ÇİB yapmak için ise 18 gauge x 15 cm tam otomatik iğneler (Estacore; Geotek Medikal ve Sağlık Hizmetleri, Ankara/Türkiye) kullanıldı.

Biyopsiyi gerçekleştirme yöntemini seçmek için özel bir seçim kriteri kullanılmadı. Cilt antisepsisi için iğne giriş yeri olarak karın ön duvarına povidon-iyot solüsyonu uygulandı. Deri ve cilt altı dokulara 5 mL %1'lik lidokain verilerek lokal anestezi yapıldı. US probu karın duvarına sıkıca bastırılarak kitlenin yerleşim yerine göre iğne giriş yeri belirlendi. Vasküler yaralanmaları önlemek için biyopsi öncesi renkli doppler görüntüleme ile lezyon çevresi ve iğne yolu kontrol edildi. Komşu organ yaralanması riskinin en düşük olması ve herhangi bir vasküler yapıyı geçme riskinin olmaması için iğne girişi için en kısa yol seçildi. İntestinal penetrasiyondan kaçınıldı ve transperitoneal yaklaşım tercih edildi. Transperitoneal yaklaşımın zor olacağı pankreas başı lezyonlarında oblik yaklaşımlar, transhepatik ve transgastrik yollar kullanıldı. Enfeksiyon ve peritonit riskini en aza

indirmek için transkolonik yoldan kaçınıldı. İğne US altında lezyona ilerletilerek biyopsi atımının güvenliği kontrol edildikten sonra 1-2 cm uzunluğunda doku parçası elde edilmesi amaçlandı. Örneklerin yeterliliğine inspeksiyon ile karar verildi. Numuneler %10 formalin içerisine yerleştirildikten sonra histolojik incelemeye gönderildi. Elde edilen doku örneklerinin histolojik tanısal yeterliliği patoloji biriminde değerlendirildi. Biyopsi uygulanan hastalara 24 saat yatak istirahati verildi. Bir gün sonra takip için tam kan sayımı ve batın US tetkikleri yapıldı.

3.3 Endoskopik US Kılavuzluğunda İİA

Hastalara tüm olası riskler anlatıldıktan sonra yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. İşleme lokal faringeal anestezi (%2 lidokain sprej) ile intravenöz olarak 3 ila 5 mg midazolam uygulanarak başlandı. Endoskopik US ve İİAB incelemeleri 5, 7.5 ve 12 MHz frekanslı kavisli lineer dizi kanallı endoskop (EVIS EXERA III; Olympus, Tokyo, Japan) ve 20 MHz frekanslı mini prob (Olympus) ile yapıldı. Havası alınmış su dolu bir balon, US ışımının intralüminal hava bileşeninden etkilenmeden nüfuz etmesine izin vermek için dönüştürücünün ucunun etrafına takıldı. İğnenin distal ucundan ve yanından aspirasyonu sağlayan yan portlu 22 gauge iğne kullanıldı. Tüm EUS ve EUS-İİA incelemeleri, önceki BT, MRG veya US görüntülemelerde tespit edilen lezyonların boyutunun ve yerinin farkında olan en az 5 yıllık deneyime sahip endoskopistler tarafından uygulandı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (çeyrekler arası aralık), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi (Fisher’s Exact Test) uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, beş bağımsız grup arasında Kruskal-Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. US-ÇİB ve EUS-İİA yöntemlerinin pankreas patolojilerini öngörmedeki

sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğruluk yzdesi hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık dzyeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 229 rnek incelendi. İncelenen rneklerin ait olduğu hastaların yaş ortancası 66 (56-74) yıl olup %54,6'sı erkekti. Rneklerin elde edildiği lezyonların %16,6'sı 2 cm'den kçük iken %56,8'i 2-4 cm arasında ve geriye kalan %26,6'sı 4 cm'den büyüktü. Lezyonların %59,0'ı pankreasın baş-unsinat proçesinde iken %24,5'i gövdesinde, %16,6'sı ise kuyruğunda idi. Lezyonların natürüne bakılacak olursa; %76,9'u solid, %15,3'ü kistik ve %7,9'u kompleks idi. İncelenen rneklerin %55,5'inde biliyer dilatasyon, %44,5'inde ise damar invazyonu saptandı. Rneklerin %25,8'inde metastaz mevcut olup tüm rneklerin %22,3'ü karaciğere, %6,6'sı peritona ve %3,5'i akciğere metastazdı. İncelenen rneklerin %86,5'i patolojik inceleme için yeterli kabul edildi. Patolojik inceleme sonucu rneklerin %62,0'ı malign, %24,5'i benign karakterde olup %13,5'i yetersiz numuneydi (Tablo 4.1).

US-ÇİB ve EUS-İİA ile alınan numuneler çalışma grupları olarak kabul edildi. Biyopsi yöntemleri arasında lezyon natürü, damar invazyonu, metastaz durumu, yeterlilik durumu ve patoloji sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı ($p<0,05$). US-ÇİB yöntemi ile biyopsi alınan rnekler içinde lezyon natürü kistik olanların yzdesi EUS-İİA ile biyopsi alınanlardan anlamlı olarak düşük iken damar invazyonu saptananların, metastaz olanların, yeterli numune olanların ve patoloji sonucu malign olanların yzdesi EUS-İİA ile biyopsi alınanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.1).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, lezyon boyutu, lezyon yerleşimi, biliyer dilatasyon durumu ile karaciğere, peritona ve akciğere metastaz durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Biyopsi yöntemine göre bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Toplam (n=229)	US-ÇİB (n=140)	EUS-İİA (n=89)	p
Yaş (yıl)	66 (56-74)	67 (56.0-73.8)	64 (57-74)	0.54 2 ^a
Cinsiyet				
Erkek	125 (54.6)	78 (55.7)	47 (52.8)	0.66
Kadın	104 (45.4)	62 (44.3)	42 (47.2)	7 ^b
Lezyon Boyutu				
<2 cm	38 (16.6)	20 (14.3)	18 (20.2)	0.09
2-4 cm	130 (56.8)	76 (54.3)	54 (60.7)	8 ^b
>4 cm	61 (26.6)	44 (31.4)	17 (19.1)	
Lezyon Yerleşimi				
Baş-unsinat	135 (59.0)	85 (60.7)	50 (56.2)	0.39
Gövde	56 (24.5)	30 (21.4)	26 (29.2)	0 ^b
Kuyruk	38 (16.6)	25 (17.9)	13 (14.6)	
Lezyon Natürü				
Solid	176 (76.9)	118 (84.3)	58 (65.2)	0.00
Kistik	35 (15.3)	13 (9.3)	22 (24.7)	2^{b*}
Kompleks	18 (7.9)	9 (6.4)	9 (10.1)	
Biliyer Dilatasyon	127 (55.5)	79 (56.4)	48 (53.9)	0.71 1 ^b
Damar İnvazyonu	102 (44.5)	73 (52.1)	29 (32.6)	0.00 4^{b*}
Metastaz	59 (25.8)	43 (30.7)	16 (18.0)	0.03 2^{b*}
Karaciğere metastaz	51 (22.3)	37 (26.4)	14 (15.7)	0.05 8 ^b
Peritona metastaz	15 (6.6)	11 (7.9)	4 (4.5)	0.31 6 ^b
Akciğere metastaz	8 (3.5)	6 (4.3)	2 (2.2)	0.48 9 ^c
Yeterlilik Durumu				
Yeterli	198 (86.5)	135 (96.4)	63 (70.8)	<0.0
Yetersiz	31 (13.5)	5 (3.6)	26 (29.2)	01^{b*}
Patoloji Sonucu				
Malign	142 (62.0)	108 (77.1)	34 (38.2)	<0.0
Benign	56 (24.5)	27 (19.3)	29 (32.6)	01^{b*}
Yetersiz numune	31 (13.5)	5 (3.6)	26 (29.2)	

n: Numune sayısı; #Kategorik değişkenler “sayı (sütun yüzdesi)”, sürekli değişkenler ise “medyan (%25-%75)” olarak sunulmuştur; ^aMann-Whitney U Testi; ^bPearson Ki-Kare Testi; ^cFisher’in Kesin Testi; *p<0.05

Biyopsi yöntemine göre etiolojinin dağılımı Tablo 4.2’de sunulmuştur.

İncelenen örneklerin %62,4’ünün patoloji sonucu malign saptanırken %24,0’ı benign ve %13,5’i yetersiz numune idi.

Toplam 229 numunenin etiyojilerine bakıldığında %52,0’ı adenokarsinom iken %3,1’i metastaz, %2,6’sı nöroendokrin tümör, %1,7’si müsinöz neoplazi, %1,3’ü solid psödopapiller neoplazi ve %0,4’eri gastrointestinal stromal tümör, malign mezenkimal tümör ile dev hücreli tümördü. US-ÇİB yöntemi ile alınan 140 numunenin %64,3’ü adenokarsinom iken %5,0’ı metastaz, %2,9’u müsinöz neoplazi, %2,1’i nöroendokrin tümör ve %0,7’şeri solid psödopapiller neoplazi, gastrointestinal stromal tümör, malign mezenkimal tümör ile dev hücreli tümördü. EUS-İİA ile alınan 89 numunenin ise %32,6’sı adenokarsinom iken, %3,4’ü nöroendokrin tümör ve %2,2’si solid psödopapiller neoplazi idi (Tablo 4.2).

Tüm numunelerin %11,4’ü benign sitoloji iken %8,7’si fibroinflamatuvar değişiklikler, %2,6’sı malignite negatif, %0,4’eri granüloamatöz iltihap, pankreas dokusu, lenfoepitelyal kist ve mikrokistik seröz adenomdu. US-ÇİB yöntemi ile biyopsi alınanların %13,6’sı fibroinflamatuvar değişiklikler iken %1,4’eri benign sitoloji ve malignite negatif, %0,7’şeri granüloamatöz iltihap, pankreas dokusu, lenfoepitelyal kist ve mikrokistik seröz adenomdu. EUS-İİA ile alınan 89 numunenin %27,0’ı benign sitoloji iken %4,5’i malignite negatifti (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Biyopsi yöntemine göre etyolojinin dağılımı

Patoloji Sonucu	Toplam (n=229)	US-ÇİB (n=140)	EUS-İİA (n=89)
Malign	143 (62.4)	109 (77.9)	34 (38.2)
Adenokarsinom	119 (52.0)	90 (64.3)	29 (32.6)
Metastaz	7 (3.1)	7 (5.0)	0
Nöroendokrin tümör	6 (2.6)	3 (2.1)	3 (3.4)
Müsinöz neoplazi	4 (1.7)	4 (2.9)	0
Solid psödopapiller neoplazi	3 (1.3)	1 (0.7)	2 (2.2)
Gastrointestinal stromal tümör	1 (0.4)	1 (0.7)	0
Malign mezenkimal tümör	1 (0.4)	1 (0.7)	0
Dev hücreli tümör	1 (0.4)	1 (0.7)	0
Benign	55 (24.0)	26 (18.6)	29 (32.6)
Benign sitoloji	26 (11.4)	2 (1.4)	24 (27.0)
Fibroinflamasyon	20 (8.7)	19 (13.6)	1 (1.1)
Malignite negatif	6 (2.6)	2 (1.4)	4 (4.5)
Granülomatöz iltihap	1 (0.4)	1 (0.7)	0
Pankreas dokusu	1 (0.4)	1 (0.7)	0
Lenfoepitelyal kist	1 (0.4)	1 (0.7)	0
Mikrokistik seröz adenom	1 (0.4)	1 (0.7)	0
Yetersiz	31 (13.5)	5 (3.6)	26 (29.2)

n: Numune sayısı; #Değişkenler “sayı (sütun yüzdesi)” olarak sunulmuştur

Lezyonun boyutu, yerleşim yeri ve natürüne göre biyopsi yöntemleri arasında yeterlilik durumunun dağılımı gruplara ayrılarak Tablo 4.3'te sunulmuştur.

İncelenen örneklerin lezyon boyutları içinde ayrı-ayrı değerlendirildiğinde boyutu 2 cm olanlarla 2-4 cm olanların, baş-unsinat ve gövde yerleşimli olanların, solid ve kistik natürde olanların kendi içinde biyopsi yöntemleri arasında yeterlilik durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı; US-ÇİB yöntemi ile biyopsi alınanlar içinde yeterli numune olanların yüzdesi EUS-İİA yöntemi ile alınanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.3).

Diğer taraftan lezyon boyutu 4 cm'den büyük olanların, kuyruk yerleşimli olanların ve kompleks natürde olanların kendi içinde biyopsi yöntemleri arasında yeterlilik durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Lezyonun boyutu, yerleşim yeri ve natürüne göre biyopsi yöntemleri arasında yeterlilik durumunun dağılımı

	Yeterlilik Durumu	US-ÇİB (n=140)	EUS-İİA (n=89)	p
Lezyon Boyutu				
<2 cm	Yeterli	20 (100)	10 (55.6)	0.001^{b*}
	Yetersiz	0	8 (44.4)	
2-4 cm	Yeterli	71 (93.4)	38 (70.4)	<0.001^{a*}
	Yetersiz	5 (6.6)	16 (29.6)	
>4 cm	Yeterli	44 (100)	15 (88.2)	0.074 ^b
	Yetersiz	0	2 (11.8)	
Lezyon Yerleşimi				
Baş-unsinat	Yeterli	80 (94.1)	32 (64.0)	<0.001^{a*}
	Yetersiz	5 (5.9)	18 (36.0)	
Gövde	Yeterli	30 (100)	20 (76.9)	0.007^{b*}
	Yetersiz	0	6 (23.1)	
Kuyruk	Yeterli	25 (100)	11 (84.6)	0.111 ^b
	Yetersiz	0	2 (15.4)	
Lezyon Natürü				
Solid	Yeterli	113 (95.8)	43 (74.1)	<0.001^{a*}
	Yetersiz	5 (4.2)	15 (25.9)	
Kistik	Yeterli	13 (100)	13 (59.1)	0.013^{b*}
	Yetersiz	0	9 (40.9)	
Kompleks	Yeterli	9 (100)	7 (77.8)	0.471 ^b
	Yetersiz	0	2 (22.2)	

n: Numune sayısı; #Değişkenler "sayı (sütun yüzdesi)" olarak sunulmuştur; ^aPearson Ki-Kare Testi; ^bFisher'in Kesin Testi; * $p<0.05$

Etiyolojiye göre bazı tanımlayıcı ve tümöre ait özelliklerin dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen numunelerin etiyojileri arasında lezyon natürü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Benign etiyojisi olan numuneler içinde lezyon natürü kistik olanların yüzdesi diğer etiyojilerden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.4).

Diğer taraftan numunelerin etiyojileri arasında yaş, cinsiyet, lezyon boyutu ve lezyon yerleşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Etiyolojiye göre bazı tanımlayıcı ve lezyona ait özelliklerin dağılımı

	Adenokarsinom (n=119)	Benign (n=32)	Fibroinflamatuvar değişiklikler (n=20)	Diğer (n=27)	Yetersiz (n=31)	p
Yaş (yıl)	68 (57-75)	66 (57.2-73.5)	67 (59.2-71.8)	61 (51-74)	62 (55-72)	0.376 ^a
Cinsiyet						
Erkek	66 (55.5)	17 (53.1)	11 (55.0)	13 (48.1)	18 (58.1)	
Kadın	53 (44.5)	15 (46.9)	9 (45.0)	14 (51.9)	13 (41.9)	0.955 ^b
Lezyon Boyutu						
<2 cm	16 (13.4)	7 (21.9)	4 (20.0)	3 (11.1)	8 (25.8)	
2-4 cm	63 (52.9)	20 (62.5)	12 (60.0)	14 (51.9)	21 (67.7)	0.068 ^b
>4 cm	40 (33.6)	5 (15.6)	4 (20.0)	10 (37.0)	2 (6.5)	
Lezyon Yerleşimi						
Baş-unsinat	68 (57.1)	18 (56.3)	13 (65.0)	13 (48.1)	23 (74.2)	
Gövde	31 (26.1)	7 (21.9)	5 (25.0)	7 (25.9)	6 (19.4)	0.541 ^b
Kuyruk	20 (16.8)	7 (21.9)	2 (10.0)	7 (25.9)	2 (6.5)	
Lezyon Natifü						
Solid	113 (95.0)	12 (37.5)	14 (70.0)	17 (63.0)	20 (64.5)	
Kistik	2 (1.7)	15 (46.9)	5 (25.0)	4 (14.8)	9 (29.0)	<0.001 ^{b*}
Kompleks	4 (3.4)	5 (15.6)	1 (5.0)	6 (22.2)	2 (6.5)	

n: Numune sayısı; #Kategorik değişkenler “sayı (sütun yüzdesi)”, sürekli değişkenler ise “medyan (%25-%75)” olarak sunulmuştur; ^aKruskal Wallis Testi; ^bPearson Ki-Kare Testi; *p<0.05

Biyopsi yöntemlerinin sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğruluk yüzdesi Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen 229 numunenin 102'sinin tanıları doğrulandı. Buna göre sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğruluğu hesaplandı. US-ÇİB yönteminin sensitivite, doğruluk yüzdesi ve negatif prediktif değerleri EUS-İİA'nundan yüksek iken spesifitesi ve pozitif prediktif değerleri aynıydı. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Biyopsi yöntemlerinin sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğruluk yüzdesi

	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Doğruluk (%)	PPD (%)	NPD (%)
Biyopsi Yöntemi					
US-ÇİB	90.7	100	92.7	100	75.0
EUS-İİA	74,2	100	83.0	100	66.7

%%: Yüzde; PPD: Pozitif prediktif değer; NPD: Negatif prediktif değer

5. TARTIŞMA

Görüntü rehberliğinde biyopsi, mükemmel tanısal doğruluğu olan ve pankreas lezyonlarının müteakip tedavisini yönlendiren, yaygın olarak kabul gören bir tekniktir. Transabdominal ultrason (US) ve endoskopik ultrason (EUS), gerçek zamanlı çok düzlemli tarama yetenekleri ve radyasyona maruz kalmama nedeniyle pankreas biyopsisi için ana yol gösterici modalitelerdir. Önceki bir çalışma, transabdominal US kılavuzluğunda pankreas çekirdek iğne biyopsisi (ÇİB) ve ince iğne aspirasyonunun (İİA) çok benzer etkinlik ve güvenlik profillerine sahip olduğunu, lezyon yeri veya biyopsi tipine göre tanısal performansta anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (Bhatti ve ark., 2016; Yang ve ark., 2015).

Transabdominal US biyopsi uygulaması sırasında küçük ve zor görünür tümörlere erişilemez. EUS, küçük pankreatik lezyonların saptanması için özellikle yararlıdır ve pankreatik lezyonlar için daha önce bildirilen EUS taramasının hassasiyeti, hedef tümörün 20 mm'den daha küçük olduğu durumlarda transabdominal US ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi daha üstündür (% 94'e karşı % 67) (Haghighi ve ark., 2017; Kitano ve ark., 2019). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network) yönergeleri, EUS-İİA'nın perkütan yaklaşıma göre daha iyi bir tanı verimine, daha iyi tolere edilebilirliğe ve potansiyel olarak daha düşük peritoneal tohumlama riskine sahip olduğunu belirtmiştir (Kitano ve ark., 2019; Huang ve ark., 2018). Bununla birlikte, yakın tarihli başka bir çalışma, bu tür biyopsi prosedürlerinde tümör ekimine dair hiçbir kanıt olmadığını bildirmiştir (Bhatti ve ark., 2016). Literatürdeki en son bilgilerle uyumlu olarak, bu çalışmada da iğne yörüngesinde tümör ekimi ile ilişkili herhangi bir bulgu ortaya çıkmadı. Pankreas kitlelerinin teşhisinde EUS-İİA'nın genel duyarlılığının yaklaşık %75-%98, özgüllüğünün %71-%100 ve doğruluğun %79-%98 olduğu bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2020; Mizutani ve ark., 2020; Hartwig ve ark., 2009; Yoshinaga ve ark., 2020).

Bundan başka EUS-İİA'nun belirli sınırlamaları vardır. Birincisi, EUS-İİA işlemlerinde Endoskopik US yol gösterici görüntüleme yöntemi olarak her merkezde bulunmayabilir. İkincisi EUS-İİA ile aspire edilen doku, immünohistokimyasal belirteçlerin ve moleküler testlerin rutin değerlendirmesi için genellikle yeterli değildir. Üçüncüsü, bazı spesifik hastalıkların teşhisi, subepitelyal ve intramural lezyonlar, lenfomalar, iyi farklılaşmış adenokarsinomlar, otoimmün pankreatit, yüksek desmoplastik pankreatik neoplazmlar ve kronik pankreatit tarafından çevrelenen pankreatik adenokarsinomlar korunmuş mimari paternler gerektirir (Haghighi ve ark., 2017).

Bununla birlikte, çekirdek iğne biyopsisi (ÇİB) örnekleri teorik olarak ince iğne aspirasyonu (İİA) ile ilgili sınırlamaların üstesinden gelebilir. ÇİB, histolojik değerlendirme için iyi korunmuş bir doku yapısı sağlar (Xin ve ark., 2021; Tyng ve ark., 2015).

BT rehberliği altında biyopsi prosedürlerinde radyasyona maruz kalma riski vardır. Ayrıca BT veya EUS rehberliğinde yapılan biyopsi işlemlerinde işlem süresi uzundur. Transabdominal US rehberliği, pankreas biyopsi prosedürleri için maliyetinin düşük olması, işlem süresinin kısa olması, iyonizan radyasyona maruz kalma riskinin olmaması, güvenlik ve kolay uygulanabilmesi gibi birçok avantaja sahiptir (Spârchez ve

ark., 2002). Bu nedenle, hem EUS-İİA hem de US-ÇİB 'nin sınırlamalarının üstesinden gelmek için, biyopsi endikasyonlarını, tümörün yerleşimini ve daha ileri yönetim olasılıklarını dikkate alan özel bir yaklaşım gerektiği görünmektedir. Tüm bunlar ele alındığında pankreas biyopsisi için hibrit bir yaklaşım daha uygun görünmektedir.

Transabdominal US ve EUS kılavuzluğunda pankreatik biyopsilerin tanısal performansını karşılaştıran çalışmalar yeterli sayıda değildir. Bu nedenle, bu çalışmayı pankreas hastalıkları tanısında transabdominal US ve EUS kılavuzluğunda pankreas biyopsilerinin tanısal performansını değerlendirmek ve karşılaştırmak için gerçekleştirdik.

Çalışmamızda US-ÇİB ve EUS-İİA yöntemlerinin biyopsi örneklerinin elde edilmesindeki başarısını (tanısal verimini) ve tanısal doğruluğunu değerlendirdik.

Pankreas biyopsisi ile elde edilecek doku hacminin, histolojik ve immünohistokimyasal analizlerle hücre tipini ve hücre orijinini belirlemeye yetecek kadar olması gerektiği bilinmektedir (Tyng ve ark., 2015).

Yeterli örnek alma başarısı, lezyon boyutu, lezyon yeri ve lezyonun natürü değişkenleri açısından US-ÇİB ve EUS-İİA yöntemleri arasında karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 4.3).

Sur ve ark.nın (2015) yakın zamanlı bir çalışmasında örnek alma başarısı bizim çalışmamıza benzer şekilde lezyon boyutları (<2 cm, 2-4 cm ve >4 cm) ve lezyon konumuna (baş-unsinat, boyun-gövde, kuyruk) göre gruplara ayrılmıştı. Ancak çalışma sadece pankreasın solid lezyonlarına yönelik olup bizim çalışmadan farklı olarak lezyon natürüne göre karşılaştırılmamıştı.

Her iki modalitenin tanısal verimi, lezyon boyutuna göre EUS-İİA ile US-ÇİB arasında istatistiksel olarak farklı değildi (sırasıyla <2 cm , %41,67'a karşı %75,0; $P= .0569$; 2-4 cm %67,65'e karşı %84,21 ; $P= .330$; > 4cm, %75'e karşı %92,3; $P= .383$). Tanı verimi, yerleşim yerine göre EUS-İİA ile US-ÇİB arasında anlamlı bir fark göstermedi (sırasıyla baş-unsinat, %60,00'e karşı %84,62; $P= .054$; boyun-gövde %78,95'e karşı %100; $P= .540$; kuyruk, %63,64'e karşı %75; $P= .999$). Bununla birlikte, EUS-İİA ve US-ÇİB'in genel tanısal verimleri sırasıyla %65,71 (70'in 46'sı) ve %86,11 (36'nın 31'i) idi ve US-ÇİB lehine anlamlı istatistiksel fark vardı ($P= .035$).

Çok yakın tarihli Chai ve ark.nın (2023) yaptığı başka bir meta-analizde örnek alma başarısı bizim çalışmamızdan farklı olarak gruplara ayrılmamıştı, farklı iğne kalınlıkları kullanılmış olup US-ÇİB yanında US-İİA da uygulanmıştı. Ek olarak, veriler pankreas

unsinat proçesine yönelik ayrıca çalışılmıştı. Yetersiz biyopsi sonucu EUS-İİA da US-ÇİB'den daha daha fazla olup (sırasıyla %12,7 ve %5,4; $P<0.01$) örnek alma başarısı US-ÇİB'de istatistiksel olarak daha üstün bulunmuştu. Unsinat proçeste ise yetersiz örnek alımı EUS-İİA grubunda %15,1 iken US-ÇİB/İİA grubunda %8,2 ($P=0,140$) idi ve sonuçlar istatistiksel olarak farklı değildi.

Çalışmamızda yeterli örnek alma başarısı US-ÇİB yönteminde EUS-İİA'na göre daha üstündü (sırasıyla %96.4, EUS-İİA'da ise %70.8 $P<0.001$) .

Bu çalışmada örnek alma başarısını diğer çalışmalardan farklı olarak lezyonun boyutu, yerleşim yeri ve morfolojik özelliklerine göre gruplara ayırarak analiz ettik. (Tablo 4.3).

Lezyon boyutuna göre örnek alma başarısı <2 cm ve 2-4 cm boyutlu lezyonlarda US-ÇİB yönteminde EUS-İİA'dan daha yüksekti. Ancak >4 cm boyutlu lezyonlarda kayda değer istatistiksel farklılık görülmedi.

Yerleşim yerine göre olan veriler baş-unsinat ve gövde lokalizasyonlarında US-ÇİB yönteminde EUS-İİA'dan daha yüksek olup kuyruk lokalizasyonundaki lezyonlarda iki modalite arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Lezyon natürüne göre örnek alma başarısı solid ve kistik lezyonlarda, US-ÇİB yönteminde EUS-İİA'dan daha yüksekti ancak kompleks lezyonlarda istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Bu çalışmada, pankreatik lezyonların biyopsileri için US-ÇİB yönteminin patolojik bir tanı koymak için yeterli doku elde etmede daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.

Pankreas lezyonlarının tanısal doğruluğu, lezyonun boyutu, yeri, iğne ölçüsü ve pankreatit varlığı veya yokluğundan etkilenir (Madhoun ve ark., 2013; Varadarajulu ve ark., 2005; Brandt ve ark., 1993; Voss ve ark., 2000).

Önceki bir çalışmada daha büyük solid pankreas lezyonları için perkütan biyopsinin daha yüksek doğruluğu bildirilmiştir ($>3,0$ cm %92; ≤ 3 cm %81). Bundan başka pankreasın gövdesinde veya kuyruğunda yer alan lezyonlarda perkütan BT veya US eşliğinde biyopsinin tanısal doğruluğunun (%93), pankreas başı yerleşimli lezyonlara göre (%84) daha yüksek olduğu raporlanmıştır (Brandt ve ark., 1993).

Sur ve ark.nın (2015) yaptığı çalışmada solid pankreas lezyonlarının tanısal doğruluğu EUS-İİA'da %73,02 (63'ün 46'sı), US-ÇİB'de %88,57 (31/35) idi ancak farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($P= .089$). Bundan başka Sur ve ark. (2015) pankreas lezyonlarını 3 farklı boyut grubuna ayırdıktan sonra her iki yöntem arasında tanısal doğruluk açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (sırasıyla <2 cm ,

%45,46'a karşı %75; $P= .0569$; 2-4 cm %82,14'e karşı %88,89; $P= .688$; >4 cm, %75'e karşı %92,3; $P= .383$).

Chai ve ark.nın (2023) yaptığı bir çalışmada tanısal doğruluk oranları gruplara ayrılmamıştı. EUS-İİA grubunda %89,8 ve US-ÇİB/İİA grubunda %95,2 ($P=0,001$) olup US-ÇİB/İİA daha üstün bulunmuştu. Lezyonların unsinat proçesteki konumuna göre tanısal doğruluk oranları ayrı olarak analiz edilmişti. Doğruluk oranları EUS-İİA grubunda %84,9 iken US-ÇİB/İİA grubunda %93,0 ($P=0,072$) olmakla birlikte anlamlı fark göstermedi.

Çalışmamızda tanısal doğruluk oranlarını Sur ve ark.ninki (2015) gibi lezyon boyutuna göre gruplara ayırmadık. Ancak çalışmamız sadece pankreasın solid lezyonlarını değil kistik ve kompleks lezyonlarını da içermekteydi. Değerlendirmelerimiz sonrası US-ÇİB işlemlerinin %92,7'inde, EUS-İİA işlemlerinin %83'ünde doğru tanı konulduğunu gördük (Tablo 4.5).

Biyopsi işlemleri sırasında bağlı majör komplikasyon komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır. Bildirilen gerçek komplikasyon oranı düşük olmasına rağmen, hastalarda kanama, akut pankreatit, pankreatik fistüller, apseler, malign pankreas tümörlerinin intraperitoneal tohumlanması ve hatta ölüm meydana gelebilir (Mueller ve ark., 1988; Tillou ve ark., 1996).

Yakın zamanda yapılan 1074 hastadan oluşan bir çalışmada EUS-İİA grubunda 1 duodenal perforasyon vakası, US-ÇİB grubunda 1 gecikmiş gastroduodenal arter psödoanevrizma vakası ve 5 ponksiyonla ilişkili pankreatit vakası meydana geldi. Majör komplikasyon oranı EUS-İİA grubunda %0,4, US-ÇİB/İİA grubunda %0,8 idi ($P=0,685$) (Chai ve ark., 2023).

Başka bir çalışmada EUS-İİA sonrası 70 hastanın 3'ünde (%4,3) ve US-ÇİB sonrasında 36 hastanın 6'sında (%16,7) minör komplikasyonlar mevcuttu. EUS-İİA sonrası iki hastada geçici karın ağrısı ve 1 hastada geçici ateş görüldü. US-ÇİB'den sonraki 6 minör komplikasyon vakasının tümü, 24 saat içinde gerileyen geçici karın ağrısıydı (Sur ve ark., 2015).

Çalışmamızda kayda değer bir majör komplikasyon görülmedi. Ancak komplikasyon oranlarına yönelik istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardı. İlk olarak, bu retrospektif bir çalışmaydı ve bizim kontrolümüzün ötesinde uzun vadeli takip değerlendirmeleri standardize edilememişti. Hastaların radyolojik görüntüleri ve tıbbi bilgileri mevcut olduğu durumlarda değerlendirme yapılmıştı. İkincisi, EUS-İİA ile US-ÇİB de kullanılan iğne

boyutları anlamlı olarak farklıydı. Bu faktörün pankreas biyopsisinin sonuçlarını etkileyip etkilemediğini araştırmadık. Gelecekte, iğne boyutunun aynı biyopsi tekniği altında teşhis performansı ile ilişkili olup olmadığı araştırılabilir. Bundan başka EUS kılavuzluğunda ince iğne biyopsi (EUS-İİB) yaklaşımı ile özel olarak tasarlanmış yeni iğneler kullanılarak histolojik inceleme için doku örneğinin elde edilmesi ile EUS-İİA'nın bu sınırlaması aşılabilir. Önceki çalışmalar, EUS-İİB'nin hem pankreatik hem de pankreas dışı lezyonlar için tanısal performansının yüksek olduğunu belirtmiştir (Kandel ve ark., 2021; Facciorusso ve ark., 2020; Crinò ve ark., 2019). Bu çalışmada kurumumuzda bahsettiğimiz özel tasarımı yeni iğnelerle EUS-İİB işlemi uygulanmadı. EUS-İİB ile diğer geleneksel pankreatik biyopsi tekniklerinin karşılaştırılması yakın gelecekte yapılabilir.

Üçüncüsü, ileri evre inoperabl hastaların tanılarının cerrahi olarak doğrulanmaması, vefat durumlarından dolayı yeterli takip edilememesi veya takip bilgilerine ulaşılamaması bu çalışmanın başka bir kısıtlılığıydı. Bu özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Benzer şekilde benign patoloji sonucu olan yeterli takip verileri bulunmayan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Son olarak, EUS-İİA'ları ve US-ÇİB'leri farklı endoskopistler ve girişimsel radyologlar tarafından yapıldı ve operatörlerin teknik becerisindeki farklılıklar sonuçları etkilemiş olabilir. Bununla birlikte, her operatörün gastroenteroloji veya girişimsel radyolojide en az 5 yıla dayanan deneyimi olduğu düşünüldüğünde operatörler arasındaki teknik beceri farklılıklarının önemsiz olduğu tahmin edilmektedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak US-ÇİB'nin tanısal performansının, pankreas lezyonlarının değerlendirilmesinde EUS-İİA'dan üstün olduğu anlaşılmıştır. Pankreas lezyonlarının doğru teşhisi için US-ÇİB ve EUS-İİA yönetim algoritmasının bir parçası olarak birbirini tamamlayıcı yöntemler olarak tercih edilebilirler.

KAYNAKLAR

Ahmad, N. A., Lewis, J. D., Ginsberg, G. G., Rosato, E. F., Morris, J. B., & Kochman, M. L. (2000). EUS in preoperative staging of pancreatic cancer. *Gastrointestinal endoscopy*, 52(4), 463-468.

Ahmad, N. A., Lewis, J. D., Siegelman, E. S., Rosato, E. F., Ginsberg, G. G., & Kochman, M. L. (2000). Role of endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in the preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma. *The American journal of gastroenterology*, 95(8), 1926-1931.

Andea, A., Sarkar, F., & Adsay, V. N. (2003). Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Modern pathology*, 16(10), 996-1006.

Basturk, O., Hong, S. M., Wood, L. D., Adsay, N. V., Albores-Saavedra, J., Biankin, A. V., ... & Furukawa, T. (2015). A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *The American journal of surgical pathology*, 39(12), 1730.

Bhatti, I., Ojo, D., Dennison, A. R., Rees, Y., Elabassy, M., & Garcea, G. (2016). Percutaneous pancreatic biopsies—still an effective method for histologic confirmation of malignancy. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 26(4), 334-337.

Bipat, S., Phoa, S. S. S., van Delden, O. M., Bossuyt, P. M., Gouma, D. J., Laméris, J. S., & Stoker, J. (2005). Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Journal of computer assisted tomography*, 29(4), 438-445.

Brandt, K. R., Charboneau, J. W., Stephens, D. H., Welch, T. J., & Goellner, J. R. (1993). CT-and US-guided biopsy of the pancreas. *Radiology*, 187(1), 99-104.

Brugge, W. R. (2015). Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *Journal of gastrointestinal oncology*, 6(4), 375.

Brugge, W. R., Lewandrowski, K., Lee-Lewandrowski, E., Centeno, B. A., Szydlo, T., Regan, S., ... & Warshaw, A. L. (2004). Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*, 126(5), 1330-1336.

Chai, W. L., Kuang, X. F., Yu, L., Cheng, C., Jin, X. Y., Zhao, Q. Y., & Jiang, T. A. (2023). Percutaneous ultrasound and endoscopic ultrasound-guided biopsy of solid pancreatic lesions: An analysis of 1074 lesions. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 22(3), 302-309.

Chen, V. K., & Eloubeidi, M. A. (2004). Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: a prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 99(4), 628-633.

Crinò, S. F., Manfrin, E., Scarpa, A., Baldaque-Silva, F., Carrara, S., De Nucci, G., ... & Larghi, A. (2019). EUS-FNB with or without on-site evaluation for the diagnosis of solid pancreatic lesions (FROSENOR): Protocol for a multicenter randomized non-inferiority trial. *Digestive and Liver Disease*, 51(6), 901-906.

Çağlar V, Gönül Y, Songur A. Pankreas Anatomisive Varyasyonları. *UluslarKlin Araştırmalar Derg.* 12 Temmuz 2016;2(2):77-82

Distler, M., Kersting, S., Niedergethmann, M., Aust, D. E., Franz, M., Rückert, F., ... & Grützmann, R. (2013). Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Annals of surgery*, 258(2), 324-330.

- Ellis, H. (2007). Anatomy of the pancreas. *Surgery-Oxford International Edition*, 25(2), 72-73.
- Eshleman, J. R., Norris, A. L., Sadakari, Y., Debeljak, M., Borges, M., Harrington, C., ... & Goggins, M. (2015). KRAS and guanine nucleotide-binding protein mutations in pancreatic juice collected from the duodenum of patients at high risk for neoplasia undergoing endoscopic ultrasound. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(5), 963-969.
- Facciorusso, A., Bajwa, H. S., Menon, K., Buccino, V. R., & Muscatiello, N. (2020). Comparison between 22G aspiration and 22G biopsy needles for EUS-guided sampling of pancreatic lesions: A meta-analysis. *Endoscopic ultrasound*, 9(3), 167.
- Furukawa, T., Hatori, T., Fujita, I., Yamamoto, M., Kobayashi, M., Ohike, N., ... & Shimizu, M. (2011). Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut*, 60(4), 509-516.
- Genevay, M., Mino-Kenudson, M., Yaeger, K., Konstantinidis, I. T., Ferrone, C. R., Thayer, S., ... & Pitman, M. B. (2011). Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Annals of surgery*, 254(6).
- Haghighi, M., Packey, C., & Gonda, T. A. (2017). Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration: new techniques for interpretation of endoscopic ultrasonography cytology and histology specimens. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 27(4), 601-614.
- Hartwig, W., Schneider, L., Diener, M. K., Bergmann, F., Büchler, M. W., & Werner, J. (2009). Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Journal of British Surgery*, 96(1), 5-20.
- Hata, T., Dal Molin, M., Suenaga, M., Yu, J., Pittman, M., Weiss, M., ... & Goggins, M. (2016). Cyst Fluid Telomerase Activity Predicts the Histologic Grade of Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Telomerase Activity in Pancreatic Cyst Fluid*. *Clinical Cancer Research*, 22(20), 5141-5151.
- Heinrich, S., Goerres, G. W., Schäfer, M., Sagmeister, M., Bauerfeind, P., Pestalozzi, B. C., ... & Clavien, P. A. (2005). Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Annals of surgery*, 242(2), 235.
- Helmstaedter, L., & Riemann, J. F. (2008). Pancreatic cancer—EUS and early diagnosis. *Langenbeck's archives of surgery*, 393, 923-927.
- Hruban, R. H. (2007). Tumors of the pancreas. *Atlas of tumor pathology*, 51-74.
- Huang, Y., Shi, J., Chen, Y. Y., & Li, K. (2018). Ultrasound-guided percutaneous core needle biopsy for the diagnosis of pancreatic disease. *Ultrasound in medicine & biology*, 44(6), 1145-1154.
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(5), 277-300.
- Kandel, P., Nassar, A., Gomez, V., Raimondo, M., Woodward, T. A., Crook, J. E., ... & Wallace, M. B. (2021). Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy versus fine-needle aspiration for genomic profiling and DNA yield in pancreatic cancer: a randomized crossover trial. *Endoscopy*, 53(04), 376-382.
- Kitano, M., Yoshida, T., Itonaga, M., Tamura, T., Hatamaru, K., & Yamashita, Y. (2019). Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *Journal of gastroenterology*, 54, 19-32.
- Kölby, D., Thilén, J., Andersson, R., Sasor, A., & Ansari, D. (2015). Multifocal intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas with total pancreatectomy: report of a case and review of literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(8), 9672.
- Madhoun, M. F., Wani, S. B., Rastogi, A., Early, D., Gaddam, S., Tierney, W. M., & Maple, J. T. (2013). The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: a meta-analysis. *Endoscopy*, 86-92.

Matthaei, H., Hong, S. M., Mayo, S. C., Dal Molin, M., Olino, K., Venkat, R., ... & Hruban, R. H. (2011). Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic transection margin does not influence outcome in patients with R0 resected pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology*, 18, 3493-3499.

Mizutani, N., Mochizuki, M., & Toki, M. (2020). Assessment of preoperative pancreatic biopsy, cytological/histological review of cell-block-specimens obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: Laboratory-based study. *Diagnostic cytopathology*, 48(4), 408-413.

Motosugi, U., Yamaguchi, H., Furukawa, T., Ichikawa, T., Hatori, T., Fujita, I., ... & Shimizu, M. (2012). Imaging studies of intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas: 2-tone duct sign and cork-of-wine-bottle sign as indicators of intraductal tumor growth. *Journal of computer assisted tomography*, 36(6), 710-717.

Mueller, P. R., Miletic, L. M., Simeone, J. F., Silverman, S. G., Saini, S. A. N. J. A. Y., Wittenberg, J., ... & Forman, B. H. (1988). Severe acute pancreatitis after percutaneous biopsy of the pancreas. *American Journal of Roentgenology*, 151(3), 493-494.

Paulsen F., Waschke J. Sobotta İnsan Anatomi Atlası. İçinde: Sobotta İnsan Anatomi Atlası. 7. baskı. İstanbul :Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş.; 2011. s.120-7.

Pittman, M. E., Rao, R., & Hruban, R. H. (2017). Classification, morphology, molecular pathogenesis, and outcome of premalignant lesions of the pancreas. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(12), 1606-1614.

Rogowska, A. Z. (2022). Ultrasound-guided percutaneous core-needle biopsy of focal pancreatic lesions—practical aspects. *Journal of Ultrasonography*, 22(89), 117-120.

Rooney, S. L., & Shi, J. (2016). Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas: an update from a pathologist's perspective. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(10), 1068-1073.

Schaberg, K. B., DiMaio, M. A., & Longacre, T. A. (2016). Intraductal papillary mucinous neoplasms often contain epithelium from multiple subtypes and/or are unclassifiable. *The American journal of surgical pathology*, 40(1), 44-50.

Spârchez, Z. (2002). Ultrasound-guided percutaneous pancreatic biopsy. Indications, performance and complications. *Romanian Journal of Gastroenterology*, 11(4), 335-341.

Stella, S. F., Van Borsel, M., Markose, G., & Nair, S. B. (2019). Image-guided percutaneous biopsy for pancreatic lesions: 10-year experience in a tertiary cancer center. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 70(2), 199-203.

Stelow, E. B., Shami, V. M., Abbott, T. E., Kahaleh, M., Adams, R. B., Bauer, T. W., ... & Policarpio-Nicolas, M. L. (2008). The use of fine needle aspiration cytology for the distinction of pancreatic mucinous neoplasia. *American journal of clinical pathology*, 129(1), 67-74.

Su, Y. Y., Liu, Y. S., Chao, Y. J., Chiang, N. J., Yen, C. J., & Tsai, H. M. (2019). Percutaneous computed tomography-guided coaxial core biopsy for the diagnosis of pancreatic tumors. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1633.

Sur, Y. K., Kim, Y. C., Kim, J. K., Lee, J. H., Yoo, B. M., & Kim, Y. B. (2015). Comparison of ultrasound-guided core needle biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesions. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 34(12), 2163-2169.

Tanaka, M., Fernández-del Castillo, C., Adsay, V., Chari, S., Falconi, M., Jang, J. Y., ... & Yamao, K. (2012). International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*, 12(3), 183-197.

Tillou, A., Schwartz, M. R., & Jordan, Jr, P. H. (1996). Percutaneous needle biopsy of the pancreas: when should it be performed?. *World journal of surgery*, 20, 283-287.

Tummala, P., Junaidi, O., & Agarwal, B. (2011). Imaging of pancreatic cancer: An overview. *Journal of gastrointestinal oncology*, 2(3), 168.

Tyng, C. J., Almeida, M. F. A., Barbosa, P. N., Bitencourt, A. G., Berg, J. A. A., Maciel, M. S., ... & Chojniak, R. (2015). Computed tomography-guided percutaneous core needle biopsy in pancreatic tumor diagnosis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(12), 3579.

Varadarajulu, S., Tamhane, A., & Eloubeidi, M. A. (2005). Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*, 62(5), 728-736.

Voss, M., Hammel, P., Molas, G., Palazzo, L., Dancour, A., O'toole, D., ... & Ruszniewski, P. (2000). Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut*, 46(2), 244-249.

Xin, Y., Yang, Y., Chen, Y., Wang, Y., Cao, X. J., & Zhou, X. (2021). Safety and efficacy of ultrasound-guided percutaneous coaxial core biopsy of pancreatic lesions: a retrospective study. *Journal of Ultrasound*, 24, 269-277.

Yamaguchi, H., Kuboki, Y., Hatori, T., Yamamoto, M., Shimizu, K., Shiratori, K., ... & Furukawa, T. (2013). The discrete nature and distinguishing molecular features of pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms of the gastric type, pyloric gland variant. *The Journal of Pathology*, 231(3), 335-341.

Yang, R. Y., Ng, D., Jaskolka, J. D., Rogalla, P., & Sreeharsha, B. (2015). Evaluation of percutaneous ultrasound-guided biopsies of solid mass lesions of the pancreas: a center's 10-year experience. *Clinical Imaging*, 39(1), 62-65.

Yıldırım M. Resimli Sistematik Anatomi. İçinde: 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2013. s. 519-21.

Yoshida, Y., Matsubayashi, H., Sasaki, K., Kanemoto, H., Uesaka, K., & Ono, H. (2015). Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreatic branch duct showing atypical images. *Journal of Digestive Diseases*, 16(6), 357-361.

Yoshinaga, S., Itoi, T., Yamao, K., Yasuda, I., Irisawa, A., Imaoka, H., ... & Saito, Y. (2020). Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic masses: A prospective multicenter study. *Digestive Endoscopy*, 32(1), 114-126.

Zhou, W., Gao, L., Wang, S. M., Li, F., Li, J., Li, S. Y., ... & Wang, K. X. (2020). Comparison of smear cytology and liquid-based cytology in EUS-guided FNA of pancreatic lesions: experience from a large tertiary center. *Gastrointestinal Endoscopy*, 91(4), 932-942.