



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PANKREAS KANSERİ TANISINDA ENDOSKOPİK ULTRASONOGRAFİ VE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Bilge Aşıkoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2022





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PANKREAS KANSERİ TANISINDA ENDOSKOPİK ULTRASONOGRAFİ VE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Bilge Aşıkoğlu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Deniz Öğütmen Koç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir konuda desteğini ve emeğini esirgemeyen, bu tezin hazırlanmasında; çalışma süresince ve yazım aşamasında yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Deniz Öğütmen KOÇ'a;

Asistanlıkta geçirdiğim bu süreçte şefkatini, ilmini, bilgisini benden esirgemeyen, hekimlik sanatını öğrendiğim, öğrencisi olmaktan onur ve gurur duyduğum saygıdeğer hocam Uzm. Dr. İsmail EKİZOĞLU'na;

Her türlü mesleki eğitim ve hayat tecrübesiyle bizlere bilgi ve birikimlerini aktaran Uzm. Dr. Rahime Özgür ve Uzm. Dr. Osman Maviş'e;

Çalışmada bana değerli vaktini ayıran, emeklerine minnettar olduğum Uzm Dr. Ferhat Çengel'e;

Beraber çalışma fırsatı bulduğum, kendilerinden çok şey öğrendiğim, her zaman bir telefon kadar yakın olduklarını bildiğim sevgili kıdemlilerim Sıla, Fadime, İrem, Merve, Celal, Tolga, Fatih, Aysel ve Büşra'ya;

Asistanlığım boyunca beraber uyum içinde çalıştığım, iyi günü de kötü günü de birlikte geçirdiğim sevgili eş kıdemlerim Çağdaş ve Ümit'e;

Zorlu ve yoğun çalışma şartlarına birlikte göğüs gerdiğimiz tüm asistan, hemşire, personel arkadaşlarıma ve Zeynep'e;

Tüm eğitim hayatım boyunca ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, beni koşulsuz destekleyen, tüm başarılarımın arkasında olan ve hiçbir zaman haklarını ödeyemeceğimi bildiğim canım annem, babam ve ablama;

En içten sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bilge AŞIKOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLOLAR DİZİNİ v

ŞEKİLLER DİZİNİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. PANKREAS ANATOMİSİ 2

2.1.1. Makroskopik Anatomi 2

2.2. PANKREAS KANSERİ 5

2.2.1. Epidemiyoloji 5

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 6

2.2.3. Patofizyoloji 8

2.2.3.1. Pankreasın Endokrin Neoplazmları 8

2.2.3.2. Pankreasın Ekzokrin Neoplazmları 9

2.2.4. Belirti ve Bulgular 10

2.2.5. Tanı ve Evreleme 11

2.2.5.1. Laboratuvar incelemeleri 11

2.2.5.2. Görüntüleme 12

2.2.5.3. Patoloji ve Evreleme 14

2.2.6. Tedavi 16

3. GEREÇ VE YÖNTEM 17

3.1. ETİK KURUL İZNİ 17

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ 17

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 19

4. BULGULAR 20

5. TARTIŞMA 26

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 30

7. KAYNAKLAR 31

8. EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

EK-1: ÖZGEÇMİŞ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

EK-2: ETİK KURUL ONAYI ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALP: Alkalen fosfataz

BT: Bilgisayarlı tomografi

CA 19-9: Karbonhidrat antijen 19-9

CAPS: International Cancer of the Pancreas Screening Consortium

EPIC: Empowering Patients for Individualized Care

ERCP : Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

EUS: Endoskopik ultrasonografi

EUS-FNA: Endoskopik ultrasonografi kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu

GGT: Gama glutamil transferaz

HbA1c: Hemoglobin A1c

IPMN : İntraduktal papiller musinöz neoplazm

MINEN: Miks nöroendokrin non-nöroendokrin tümör

MDCT: Multidedektör bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRCP : Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NEK: Nöroendokrin karsinom

NET: Nöroendokrin tümör

NPD: Negatif prediktif değer

PanIN: Pankreatik intraepitelyal neoplazi

PET/BT: Pozitron emisyon sintigrafisi/ Bilgisayarlı tomografi

pNET: Pankreatik nöroendokrin tümör

PPD: Pozitif prediktif değer

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

TNM: Tümör- Lenf nodu- Metastazı

UICC: Union for International Cancer Control

USG: Ultrasonografi

WHO: World Health Organisation

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Pankreas kanseri ile ilişkili familyal kanser sendromları 8

Tablo 2: Ekzokrin pankreas neoplazmları WHO sınıflaması 9

Tablo 3: AJCC/UICC 2017 (Sekizinci baskı) TNM evrelemesi 15

Tablo 4: Hastaların tanımlayıcı bilgileri..... 20

Tablo 5: Hastaların görüntüleme sonuçları..... 21

Tablo 6: EUS, Radyolog 1 ve Radyolog 2' nin kitle saptanma uyum yüzdeleri..... 22

Tablo 7: Radyolog 1 ve Radyolog 2' de kitle saptanma uyum yüzdeleri..... 23

Tablo 8: EUS, Radyolog 1 ve Radyolog 2'nin değerlendirmesinde lenf nodu tutulumu saptanmada doğruluk oranları 23

Tablo 9: Tetkiklerin lenf nodu tutulumu tespitinde sensitivite, spesifite, PPD ve NPD oranları..... 24

Tablo 10: Tetkiklerin vasküler invazyon saptamada doğruluk oranları 24

Tablo 11: Tetkiklerin vasküler invazyon tespitinde sensitivite, spesifite, PPD ve NPD oranları..... 24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pankreasın önden görünümü ve topografik anatomisi 3

Şekil 2: Pankreasın arkadan görünümü ve topografik anatomisi 3

Şekil 3: EUS, Radyolog 1 ve Radyolog 2 tanı doğruluğu değerlendirmesi 22

ÖZET

Amaç: Pankreas kanseri tüm dünyada en sık görülen 11. kanser türü olup ve kanserden ölüm nedeni olarak 7. sıradadır. Hastaların büyük çoğunluğu tanı sırasında ileri evrede olmaları nedeniyle tek küratif tedavi şansı olan cerrahi şansını kaybetmektedir. Bu yüzden pankreas kanseri şüphesi olan hastalara erken tanı konulması hayati önem taşımaktadır. Tanı konulduktan sonra da tedavi ve takipte uygun yöntemin seçilebilmesi için evrelemenin doğru yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda pankreas kanseri şüphesiyle endoskopik ultrasonografi (EUS) ve bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmış olan hastalarda görüntüleme yöntemlerinin tanı koyma ve kitle özelliklerini belirlemedeki etkinliklerini gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2018- Şubat 2022 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji bölümüne başvuran, pankreas kanseri şüphesiyle endoskopik ultrasonografi ve kontrastlı batın bilgisayarlı tomografi çekilmiş ve saptanan solid pankreas lezyonununun pankreas malign lezyonu olduğu, biyopsi veya cerrahi ile patolojik olarak doğrulanmış olan toplam 62 hasta dahil edilmiştir. Hastaların raporlanmış olan BT görüntüleri, deneyimli bir abdominal radyolog tarafından önceki sonuçlarına kör olarak yeniden değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemlerinde saptanan lezyonun boyutu, yerleşim yeri, lenf nodu tutulumu ve vasküler invazyon varlığı incelenmiştir. Patolojik değerlendirme için EUS/FNA, perkütan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi yöntemleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 62 hastanın solid pankreas lezyonlarının tespitinde EUS'un doğruluk oranı (%98,4), BT görüntülerini ilk değerlendiren radyoloğa göre (%88,7) anlamlı olarak daha yüksek saptanırken *(p=0,029),* deneyimli abdominal radyolog ile (%95,2) karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır *(p=0,313)*. Lenf nodu tutulumunu göstermede EUS, BT'ye göre daha yüksek doğruluk oranına (%77,27) sahipken, EUS ve abdominal radyoloğun sensitiviteleri eşit (%50) olarak bulunmuştur. Vasküler invazyonu göstermede ise abdominal radyolog en yüksek sensitiviteye (%71,43), EUS da en yüksek spesifiteye (%100) sahip olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda solid pankreas lezyonlarının değerlendirilmesinde EUS ve BT'nin birbirlerini tamamlayıcı özellikte oldukları sonucuna vardık. Bu yüzden pankreas kanseri şüphesi olan hastaların deneyimli bir abdominal radyolog tarafından yorumlanmış BT ve deneyimli bir gastroenterolog tarafından yapılmış EUS ile birlikte değerlendirilmeleri daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, Endoskopik Ultrasonografi, EUS-FNA, Bilgisayarlı Tomografi

ABSTRACT

Aim: Pancreatic cancer has ranked the 11th most common cancer in the world and is the 7th leading cause of cancer death. Most of the patients are diagnosed with late-stage pancreatic cancer at the time of diagnosis and have lost the chance of surgery, which is the only curative treatment option. Therefore, early diagnosis of patients with suspected pancreatic cancer is crucial. After diagnosis, staging should be done correctly in order to choose the appropriate method in treatment and follow-up. In our study, we aimed to demonstrate the efficacy of imaging methods in diagnosing and determining mass characteristics in patients who underwent EUS, CT and EUS-FNA for suspected pancreatic cancer.

Materials and methods: A total of 62 patients who applied to the gastroenterology department of Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital between January 2018 and February 2022, underwent endoscopic ultrasonography and contrast-enhanced abdominal computed tomography with suspicion of pancreatic cancer, and the solid pancreatic lesion detected was a malignant pancreatic lesion, and pathologically confirmed by biopsy or surgery patients are included. Reported CT images of patients were re-evaluated by the abdominal radiologist who is blind to their previous results. The size, location, lymph node and vascular invasion of the lesion detected in imaging methods were examined. EUS/FNA, percutaneous fine needle aspiration biopsy and surgical methods were used for pathological evaluation.

Results: While the diagnostic accuracy of EUS (98.4%) in the detecting solid pancreatic lesions in 62 patients included in the study was found to be significantly higher than that the radiologist who first evaluated CT images (88.7%) ($p=0.029$), there was no significant difference between EUS and the experienced abdominal radiologist (95.2%) ($p=0.313$). While EUS had a higher accuracy rate (77.27%) than CT in demonstrating lymph node involvement, the sensitivity of EUS and abdominal radiologist was found to be equal (50%). In demonstrating vascular invasion, the abdominal radiologist had the highest sensitivity (71.43%), and EUS had the highest specificity (100%).

Conclusion: In our study**,** we have reached the conclusion that EUS and CT were complement each other in the evaluation of solid pancreatic lesions. Therefore,

it would be a more accurate approach to evaluate patients with suspected pancreatic cancer with CT interpreted by an experienced abdominal radiologist and EUS performed by an experienced gastroenterologist.

Keywords: Pancreatic cancer, Endoscopic Ultrasonography, EUS-FNA, Computed Tomography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanseri önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Agresif seyri ve klinik bulgularının geç ortaya çıkması nedeniyle tüm kanser nedenli ölümler arasında dördüncü sıradadır ve insidansı gittikçe artmaktadır. Hastaların büyük bir bölümü ileri evrede tanı alır ve tanı aldıktan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %3'tür (1). Hastaların çok az bir kısmı tek küratif tedavi seçeneği olan cerrahiye adaydır. Terapötik müdahelenin etkinliğini artırmak için erken ve doğru tanı konulması hayati önem taşımaktadır.

Pankreas kanserinin tanısında ve değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri büyük rol oynar ve etkinlikleri birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. Ancak pankreas kanseri şüphesi bulunan hastalarda tanıda kullanılması gereken görüntüleme yöntemleri konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Genel olarak daha kolay ulaşılabilir ve invaziv olmayan bir yöntem olması nedeniyle bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda endoskopik ultrasonografinin (EUS) BT'ye kıyasla küçük tümörleri daha iyi saptayabilme ve işlem sırasında sitopatolojik inceleme için numune toplayabilme gibi avantajlara sahip olması nedeniyle daha ön plana çıktığı dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda pankreas tümörü nedeniyle tetkik edilen hastalara yapılan endoskopik ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin tanı koyma ve hastalığı değerlendirmedeki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS ANATOMİSİ

2.1.1. Makroskopik Anatomi

Pankreas adını Yunanca pan (bütün,tam) ve kreas (et) kelimelerinden alır. Sağda duodenumun konkavitesinden solda dalağa kadar transversal şekilde uzanan sekonder retroperitoneal bir organdır. Yumuşak, hafif sarı-kırmızı renkte, lobüle ve J şeklinde bir görünüme sahiptir. Normal bir insanda 12-15 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1,5 cm kalınlığında ve 70-90 gram ağırlığındadır (2,3).

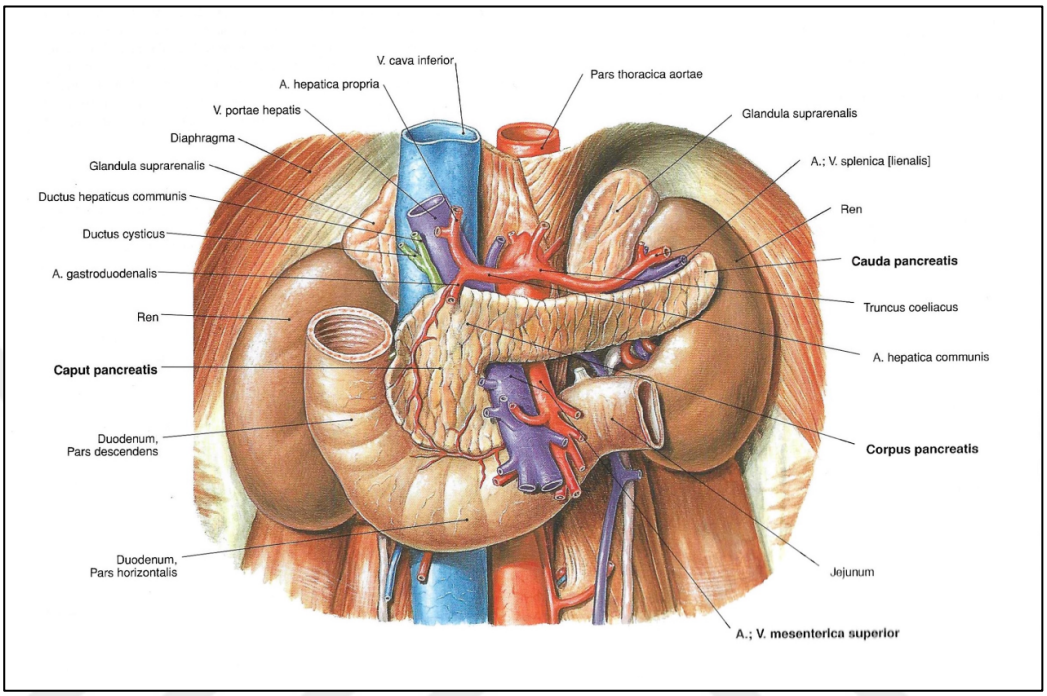
Anatomik olarak baş (caput), unsinat çıkıntı (processus uncinatus), boyun (collum), gövde (corpus) ve kuyruk (cauda) olmak üzere beş bölümden oluşur. Baş kısmı, pankreas parankiminin yaklaşık %50'sini, gövde ve kuyruk ise kalan %50'sini oluşturur. Oblik olarak uzandığı için tüm kısımları aynı seviyede değildir. Baş L2 vertebra önünde , gövde L1 vertebra önünde, kuyruk ise T12 vertebra hizasında yer alır. Bu yüzden kesitsel görüntüleme yöntemlerinde tek bir transvers kesitte bütün organ görülemez (2).

Pankreasın en geniş bölümü olan baş kısmı v.cava inferior ve sol renal venin önünde, duodenum kavsi içinde yer alır. Processus uncinatus olarak adlandırılan ve başın alt kısmında aşağı doğru uzanan bir çıkıntı bulunur.Bu çıkıntı arteriae ve vena mesentericae superiores'in arkasından sola doğru uzanır. Aşağıda pars horizontalis duodeni ile komşudur (3,4).

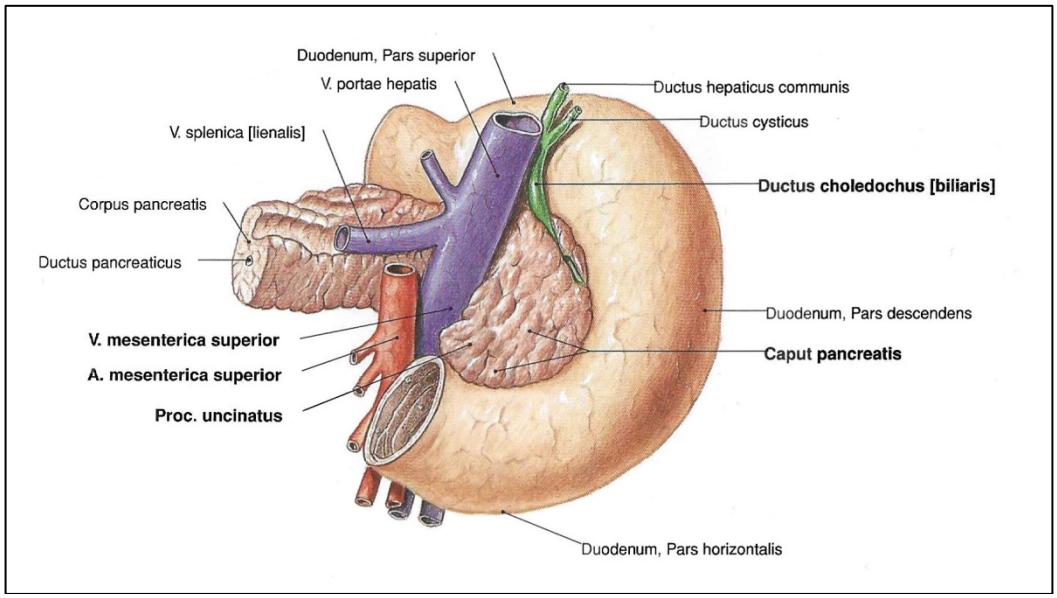
Boyun bölgesi en kısa ve en dar bölüm olup, arkada vasa mesenteriacae superiores tarafından oyulmuştur. Ön yüzü peritonla örtülü olup, pilor ile komşudur. V. Mesenterica superior ve v. Splenica, v.porte hepatis'i oluşturmak üzere collum'un arkasında birleşir.

Gövde bölgesi, flexura duodenojejunalis'in üst tarafında, midenin arkasında yer alır. Ön yüzü peritonla örtülüdür. Arka yüzünde karın duvarına ve buradaki yapılara yapışık olduğu için periton bulunmaz. Bu sebeple pankreas, sekonder retroperitoneal organ olma özelliği gösterir. Arka yüzünde aorta abdominalis, a. mesenterica superior, gl. suprarenalis sinistra, sol böbrek ve damarları ile komşudur (5) (Şekil 1 ve 2).

Kuyruk kısmı ise intraperitoneal yerleşimli olup, lig. splenorenale içinde, sol böbreğin önünden dalak hilusuna kadar uzanır. Dalağa ait damarlar lig. splenorenale aracılığıyla dalağa ulaşır.



Şekil 1: Pankreasın önden görünümü ve topografik anatomisi (4)



Şekil 2: Pankreasın arkadan görünümü ve topografik anatomisi (4)

Pankreasın ekzokrin salgılarının boşaltıldığı iki adet kanalı vardır. İlki ductus pancreaticus (wirsung kanalı) olup kuyruk bölümünden başa kadar uzanır. Baş kısmında aşağıya ve sağa doğru seyrederek duodenum duvarında ampulla hepatopancreatica'yı (ampulla vater) oluşturmak üzere ductus choledochus'la birleşir. Ampulla hepatopancreatica, duodenumun ikinci bölümündeki papilla duodeni majör üzerine açılır. Ductus pancreaticusun çapı baş kısmında 3,5mm, gövdede 2,5 mm kuyrukta ise 1,5mm genişliğindedir. Normal bir ductus pancreaticus bilgisayarlı tomografinin transvers kesitlerinde sadece pankreas başında ve proksimal gövdesinde görülebilir (5).

İkinci kanal ise ductus pancreaticus accessorius (Santorini kanalı) olup proc. uncinatus ve caput pancreaticusun alt bölümünün ekzokrin salgılarını drene eder. Papilla duodeni major'un 2 cm proksimalindeki papilla duodeni minor'a açılır. İki kanal sisteminin duodenuma açılış varyasyonları olup genellikle aralarında bağlantı vardır; ancak %10 olguda birbirlerinden bağımsız seyredebilirler (5).

Baş kısmı a.gastroduodenalisin dalları olan a.pancreaticoduodenalis superior ve anterior ile a.mesenterica inferiorun dalları olan a.pancreaticoduodenalis inferior anterior ve posterior tarafından beslenir. Gövde ve kuyruk kısımları ise a.splenicanın dalları olan rr.pancreatici, a.pancreatica dorsalis ve a.pancreatica inferiordan beslenir. Venleri arterlere paralel olarak seyreder. V.splenica, v.porta hepatis ve v. mesenterica superior'a açılırlar (5).

Lenf damarları kan damarları ile beraber seyreder. Nodi lymphoidei splenici, nodi lymphatici pancreatici superiores ve nodi lymphatici pancreatici inferiores'te toplanan lenfa nodi lymphoidei mesenterici superiores ve nodi lymphoidei coeliaci'ye drene olur (4).

Pankreas her iki otonom sinir sistemi tarafından uyarılır. Sinir lifleri damarlar ile beraber seyreder. Parasempatik uyarı nervus vagusun çölyak sinir dalları aracılığı ile sempatik uyarı ise torasik splanknik sinirler ve çölyak pleksustaki sinir lifleri ile gelir (6).

2.1.2. Mikroskopik Anatomi

Pankreas hem ekzokrin hem de endokrin salgı yapan karma bir bezdir. Endokrin kısmı pankreasın %1-2'sini oluşturur ve adacıklar halinde düzenlenmiştir. Hormonlar Langerhans adacıkları olarak bilinen yaklaşık 1 milyon tane iç salgı

epitelyal hücre kümesi tarafından sentezlenir. Langerhans adacıkları beş ana tip hücre içerir. Bunlar alfa, beta, delta, gamma (pp hücreleri) ve epsilon hücreleridir. Beta hücreleri insülin, alfa hücreleri glukagon, delta hücreleri somatostatin, gamma hücreleri pankreatik polipeptid, epsilon hücreleri ise ghrelin salgılarlar (7).

Ekzokrin pankreas ise birleşik seröz bir bezdir ve alkali yapıda enzimden zengin bir salgı yapar. Sindirim enzimlerini depolayan ve salgılayan asiner hücreler, boyun kısmından lümene doğru uzanan sentroasiner hücreler ve üretilen salgıları duodenuma ileten duktulus ve duktuslardan oluşur. Ekzokrin pankreas günde 1500-3000 ml kadar suyu, iyonları ve bazı proteazları içeren izoozmotik bikarbonattan zengin bir sıvı salgılar. Bu enzimlerin çoğu asiner hücrelerin zimogen granülleri içinde proenzim olarak depolanır; salgılandıktan sonra ince bağırsak lümeninde aktifleştirilirler. Buna istisna olarak amilaz ve lipaz aktif formda salınır (7,8).

2.2. PANKREAS KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veri tabanının verilerine göre 2020 yılında pankreas kanseri dünya çapında en sık görülen kanserler arasında 11. sırada ve her iki cinsiyette de kanserden ölüm nedeni olarak 7. sıradadır (9).

Genel olarak pankreas kanseri, dünyanın Batılı/sanayileşmiş bölgelerinde yaşayan bireyleri daha fazla etkiler; en yüksek insidans gelir düzeyi yüksek olan Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya/ Yeni Zelanda'da rapor edilirken, Güney Asya ile doğu ve orta Sahra-altı Afrika'da yaşayan insanlar en düşük insidansa sahiptir (9). Amerikan Kanser Derneği 2022 yılı raporunda Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanserinin insidansı 2000 yılından beri her yıl %1'e yakın, ölüm oranı ise her yıl %0,2 oranında arttığı gösterilmiştir (10). Hem insidans hem de ölüm oranları birçok ülkede ya sabit kalmıştır ya da hafifçe artmıştır, bu muhtemelen bazı ülkelerde obezite, diyabet ve alkol tüketiminin artan prevalansına yada bazı ülkelerde teşhis ve kanser kayıtlarındaki iyileştirmelere bağlıdır. 28 Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada pankreas kanserinin 2025 yılına kadar kansere bağlı ölümlerin üçüncü nedeni olarak meme kanserini geride bırakacağı tahmin edilmektedir (11).

Pankreas kanseri erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür (9). 45 yaşından önce görülmesi nadirdir, ancak sonrasında görülme sıklığı ciddi bir şekilde artar. Vaka sayıları erkeklerde 65-69 yaşlarında, kadınlarda ise 75-79 yaşlarında pik yapar (12).

Ulusal kanser enstitüsü'nün SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) Programı'nın verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanseri olan kişiler için genel 5 yıllık sağkalım oranı %11'dir (1). Cerrahi rezeksiyon yapılabilecek bir evrede tanı konulmuş ise 5 yıllık sağkalım oranı %42'dir. Hastaların yaklaşık %13'ü bu aşamada teşhis edilir. Kanser çevre dokulara veya organlara yayılmışsa, 5 yıllık sağkalım oranı %14'tür. Vakaların %52'sinde tanı anında uzak metastaz saptanmakta olup bu kişilerde 5 yıllık sağkalım oranı %3'tür (1).

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Pankreas kanserinin etiyolojisi net olarak belirlenememekle beraber genetik ve çevresel birçok faktörün bir araya gelmesi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yaş en önemli risk faktörlerinden biridir. Pankreas kanseri genellikle yaşlılarda görülür ve ortalama görülme yaşı 70'tir. Erkeklerde pankreas kanserinin görülme sıklığı ve mortalite oranı kadınlara göre daha yüksektir. Afrikalı Amerikalılarda diğer ırklara göre daha fazla görülür (13).

Pankreas kanseri vakalarının %30'unun nedeninin sigara olduğu tahmin edilmektedir. Sigara içen kişilerde pankreas kanseri riski, içmeyenlere göre en az 2 kat daha fazladır. Yılda 40 paketin üzerinde sigara içme öyküsü olan kişilerde pankreas kanseri gelişim riski 5 kata kadar artmaktadır. Artmış risk oranının sigara içmeyen kişilerle aynı düzeye indirilebilmesi için en az 20 yıl boyunca sigara içilmemesinin gerektiği gösterilmiştir (14,15).

Obez bireylerde pankreas kanserinin görülme yaşı daha erkendir ve sıklığı daha fazladır (16). Enterasan bir şekilde gastrik bypass operasyonu geçirmiş obez kişilerde operasyondan sonraki ilk üç yılda pankreas kanseri dahil tüm gastrointestinal kanserlerin gelişme riski %30'dan fazla azalır. Fazla miktarda alkol, yağ ve kırmızı etten (özellikle tütsülenmiş et) zengin beslenme ve azalmış fiziksel aktivite daha yüksek pankreas kanseri riski ile ilişkilidir. Taze meyve ve sebzelerden zengin beslenen kişilerde pankreas kanseri görülme sıklığı daha düşüktür. Şekerli-

gazlı içeceklerin pankreas kanseri riskini artırıcı etkisi gösterilmiş olup kahve ve az miktarda alkol tüketiminin böyle bir etkisi olduğu gösterilmemiştir (16).

Diyabetes mellitus ile pankreas kanseri arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net açıklanamakla beraber diyabetli hastalarda pankreas kanserinin görülme sıklığının daha fazla olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (17,18). Diyabetes mellitus, pankreas kanserine bağlı gelişmiş veya pankreas kanserinin erken bir belirtisi olabilir. EPIC (Empowering Patients for Individualized Care) çalışmasında ekzokrin pankreas kanserine sahip bireylerde tip 2 diyabetes mellitus için majör risk faktörleri olan obezite ve insülin direncinden bağımsız olarak HbA1c (Hemoglobin A1c) düzeylerinde orta düzeyde artma eğiliminin olduğu gösterilmiştir (19). Bu yüzden özellikle 50 yaşından sonra yeni diyabetes mellitus tanısı konulan vakalarda pankreas kanseri varlığının mutlaka araştırılması gerekmektedir.

Uzun süredir devam eden kronik pankreatit, pankreas kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Yeterli veri bulunmamakla beraber helicobacter pylori enfeksiyonuyla pankreas kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (20). O kan grubu dışındaki kan grubuna sahip kişilerde daha fazla pankreas kanseri görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır (21).

IPMN (intraduktal papiller müsinöz neoplazi) ve müsinöz kistik neoplazm gibi prekanseröz lezyonların varlığı da pankreas kanseri gelişimi için risk oluşturur.

Pankreas kanseri vakalarının %85 ila %90'ı sporadiktir, %5-10'u ailesel risk taşır ve %3-5'i kalıtsal genetik sendromlardan kaynaklanmaktadır. İki veya daha fazla birinci derece akrabada diğer kalıtsal kanser sendromlarından bağımsız olarak pankreas kanseri ortaya çıkmış ise ailesel pankreas kanserinden söz edilir. Pankreas kanseri gelişme riski etkilenen akraba sayısıyla bağlantılıdır. Eğer 2 tane birinci derece akrabada pankreas kanseri öyküsü varsa yaşam boyu risk %8-12 (6,4 kat artmış risk), 3 veya daha fazla akrabaya tanı konulmuş ise yaşam boyu risk %40'tır (32 kat artmış risk). Tablo 1'de pankreas kanseri ile ilişkisi gösterilmiş familyal kanser sendromları, bu sendromlarda görülen genetik mutasyonlar ve pankreas kanseri riskinin artış miktarı gösterilmiştir (22).

Tablo 1: Pankreas kanseri ile ilişkili familyal kanser sendromları (22)

Genetik mutasyon	Familyal kanser sendromu	Tahmini pankreas kanseri riski artışı (x kat)
STK11/LKB1	Peutz-Jeghers sendromu	132
PRSS1	Herediter pankreatit	53
CDKN2A	Familyal atipik multipl mol melanom sendromu (FAMMM)	13-39
MLH1, MSH2, MSH6	Lynch sendromu	8,6-11
TP53	Li-fraumeni sendromu	7,3
ATM	Ataksi-telenjiektazi	3,92
BRCA1	Herediter meme ve over kanseri	2,26
BRCA2, PALB2	Herediter meme kanseri	3,5-6,2
Familyal pankreas kanseri (1 veya 2 tane birinci derece akrabada)	Familyal pankreas kanseri	4-9,3

2.2.3. Patofizyoloji

2.2.3.1. Pankreasın Endokrin Neoplazmları

Pankreasın endokrin neoplazmlarının hepsi nöroendokrin tümörlerdir ve pankreas tümörlerinin %2'sini oluştururlar. Nöroendokrin tümörler de en sık pankreasta görülür. Hormon hipersekresyonu sonucu gelişen klinik sendromlar ile birlikte ise fonksiyonel, birlikte değil ise nonfonksiyonel olarak ele alınırlar. İki grup arasındaki farklılık klinik semptomlara dayanır, hormon üretimlerinde bir farklılık yoktur. Fonksiyoneller; insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, somatostatinoma ve VİP-omadır. Başlangıçta nonfonksiyonel olan bir pankreatik nöroendokrin tümör (pNET) sonrasında fonksiyonel hale gelebilir. Non-fonksiyonel olanlar normal dokuyu bozup metastaz yaparak morbiditeye ve mortaliteye neden olurlar. Pankreatik nöroendokrin tümörler (pNET) genelde malign olmakla beraber özellikle insülinomaların %90'ı benigndir (8,23).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılında yenilediği sınıflamaya göre ise nöroendokrin neoplazmlar 3 gruba ayrılmıştır: nöroendokrin tümör (NET),

nöroendokrin karsinom (NEK) , miks nöroendokrin ve nöroendokrin olmayan tümörler (MINEN) (24).

Nöroendokrin tümörlerin tedavi yanıtları ve prognozları değişkendir. İyi diferansiye nöroendokrin tümörler yavaş seyirli olmasına rağmen, nöroendokrin karsinomlar tedavi edilmezse sağkalım aylar hatta günler ile sınırlıdır (25).

2.2.3.2. Pankreasın Ekzokrin Neoplazmları

Pankreas kanserlerinin yaklaşık %95'i ekzokrin kısımda meydana gelir ve duktal epitel, asiner hücreler veya bağ dokusundan kaynaklanabilir. Pankreasın ekzokrin neoplazmları Dünya Sağlık Örgütü' nün (WHO) yaptığı sınıflamaya göre üç başlık altında incelenir: benign, premalign ve malign ekzokrin pankreas neoplazmları (26) (Tablo 2).

Tablo 2: Ekzokrin pankreas neoplazmları WHO sınıflaması (26)

Benign	**Premalign**	**Malign**
Asiner hücreli kistadenom	Pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN), yüksek dereceli displazili	Asiner hücreli karsinom
Seröz kistadenom	IPMN*, düşük ve yüksek dereceli displazili	Asiner hücreli kistadenokarsinom
Pilorik gland adenom	Müsinöz kistik neoplazm, düşük ve yüksek dereceli displazili	Duktal adenokarsinom
	İntraduktal tubulopapiller neoplazi	IPMN, invaziv karsinom
		İntraduktal tubulopapiller neoplazi, invaziv karsinom
		Miks asiner/duktal/ nöroendokrin karsinom
		Pankreatoblastom
		Seröz kistadenokarsinom
		Solid psödopapiller neoplazi

**IPMN: İntraduktal pipiller müsinöz neoplazi*

En yaygın ekzokrin pankreas kanseri, tüm pankreas kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan duktal adenokarsinomdur. Mikroskopik olarak, bu neoplazmlar iyi diferansiye duktal karsinomlardan zayıf diferansiye karsinomlara kadar değişir. Duktal adenokarsinomlar, tipik olarak kemoterapiye engel teşkil ettiği öne sürülen yoğun bir stromal reaksiyona neden olur. Kolloid karsinom ve medüller karsinom

dahil olmak üzere duktal karsinomun bir dizi morfolojik varyantı karakterize edilmiştir. Adenoskuamöz karsinom ve osteoklast benzeri dev hücreli farklılaşmamış karsinomlar gibi pankreatik kanserin diğer varyantları, daha kötü prognozla ilişkili oldukları için tanı konulmaları önemlidir. Aksine, asiner hücreli pankreas kanserleri biraz daha iyi prognoza sahiptir (27).

Ekzokrin pankreas tümörlerinin sadece %2'si iyi huyludur ve en sık görülen benign pankreas neoplazmı seröz kistadenomdur. Seröz kistadenomlar genellikle 50-70 yaşlarında ve kadınlarda daha fazla görülür. Bu kitleler görüntüleme yöntemlerinde rastlantısal saptanabildiği gibi hastalarda karın ağrısı, kitle basısına bağlı semptomlara yol açabilmektedirler.

Premalign lezyonlar içerisinde ise en sık görülenler pankreatik intraepitelyal neoplazilerdir. PanIN'lerin (Pankreatik intraepitelyal neoplazi) insidansı yaşla birlikte artar ve pankreasın baş kısmında daha fazla görülürler (28).

Müsinöz kistik neoplazmlar 50-70 yaşlar arasında %90-95 oranında kadınlarda görülmektedir. Displazi görülebildiği için kanser gelişme riski vardır ve premalign lezyon olarak kabul edilmektedir. İntraduktal papiller müsinöz neoplazmlar ise her iki cinsiyette de eşit görülmektedir. Görülme yaşı genelde 50-70 yaş arasındadır. Kistlerin ana pankreatik kanal ile bağlantısı bulunmaktadır ve görüntüleme yöntemlerinde yan dallarda veya ana pankreatik kanalda dilatasyon saptanmaktadır. İnvaziv kanser gelişme riski vardır. Solid psödopapiller neoplaziler ise daha genç yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir (29).

2.2.4. Belirti ve Bulgular

Pankreas kanserinin ilk belirtileri oldukça nonspesifiktir. Hastalar tipik olarak halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı veya sırt ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarının giderek artması şikayetiyle başvurmaktadır. Midepigastrik ağrı ise yaygın bir semptomdur. Ağrı sırta veya bele yansıyabilir. Ağrının sırta yayılması, tümör tarafından splanknik sinir pleksusunun retroperitoneal invazyonuna işaret ettiğinden endişe verici olarak kabul edilmektedir. Ağrı yemekten sonra, gece, sırt üstü yatmakla artabilmektedir (30).

Pankreas kanserinin en karakteristik bulgusu ağrısız obstrüktif sarılıktır. Hastalar cilt renginde değişiklik şikayetinden önce dışkı renginde açılma ve idrar renginde koyulaşma şikayetleriyle başvurabilmektedir. Sarılık bilirubin 2,5-3

mg/dl'ye yükseldiğinde fark edilebilmektedir. Kaşıntı ise bilirubin değeri 6-8mg/dl'ye yükseldiğinde başlamaktadır (30).

Anormal kilo kaybı, pankreas kanseri için karakteristik bir bulgudur. Kilo kaybı, kanserle ilişkili anoreksi ve/veya kitle tarafından pankreas kanalı obstrüksiyonunun neden olduğu pankreas ekzokrin yetmezliğinden kaynaklanan subklinik malabsorpsiyon ile ilişkili olabilmektedir. Malabsorpsiyonlu hastalar genellikle ishal ve kötü kokulu, yağlı dışkıdan şikayet etmektedir. Mide çıkış obstrüksiyonu ve tümörün mide boşalmasını geciktirmesi nedeniyle gelişen bulantı ve erken doyma da kilo kaybına katkıda bulunabilmektedir (30).

Son bir yıl içerisinde ortaya çıkan diyabetes mellitusun da pankreas kanserinin belirtilerinden biri olabileceği gösterilmiştir (17).

Turaga ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, pankreas adenokarsinoma sahip erkek hastaların, popülasyonun geri kalanından neredeyse 11 kat daha fazla intihar riskine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada ameliyat olan hastaların özellikle ameliyat sonrası erken dönemde intihar etme olasılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (31).

Fizik muayenede sarılık, kilo kaybı bulguları, palpabl safra kesesi (Courvoisier belirtisi), hepatomegali, abdominal kitle, splenomegali saptanabilir. Splenomegali genellikle portal ven trombozu varlığını göstermektedir. Pankreas kanserli hastalarda migratuar superfisyal tromboflebit de görülebilmektedir (32).

2.2.5. Tanı ve Evreleme

2.2.5.1. Laboratuvar incelemeleri

Pankreas kanserli hastalarda laboratuvar bulguları genellikle spesifik değildir. Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi normokromik anemi mevcut olabilir. Obstrüktif sarılık ile başvuran hastalarda direkt hiperbilirubinemi, ALP, GGT ve daha az oranda transaminazlarda yükseklik eşlik etmektedir. Serum amilaz ve/veya lipaz seviyeleri, rezeke edilebilir pankreas kanserli hastaların yarısından azında yükselir ve rezeke edilemeyen tümörleri olan hastaların sadece dörtte birinde yükselir. Karaciğer metastazları tek başına klinik sarılıkla ilişkili değildir, ancak serum alkalin fosfataz ve transaminaz düzeylerinde nispeten düşük dereceli yükselmelere neden olabilir (33).

İlerlemiş pankreas kanseri ve kilo kaybı olan hastalarda ayrıca malnütrisyona ait düşük serum albümin veya kolesterol düzeyi gibi bulgular görülebilmektedir (33).

Primer tanıda hiçbir faydası olmamasına rağmen, CA 19-9 (Karbonhidrat antijen 19-9) prognostik bir faktör olarak önemli bir değere sahiptir. Hastalık yükünü değerlendirmek ve potansiyel olarak tedavi kararlarını yönlendirmek için kullanılmaktadır. Pankreas kanseri olan hastaların %75-85'inde CA 19-9 seviyeleri yükselmektedir. Ne yazık ki, CA 19-9'un küçük, erken evre pankreas karsinomları için duyarlılığı düşüktür ve bu nedenle pankreas kanserinin erken teşhisinde veya bir tarama aracı olarak etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Biliyer obstrüksiyon, intrinsik karaciğer hastalığı veya pankreasın benign hastalıklarının yokluğunda, 100 U/mL'den büyük CA 19-9 değeri, genellikle pankreasta olmak üzere malignite varlığı açısından oldukça spesifiktir (33). CA 19-9 seviyelerinin değerlendirilmesi, pankreas karsinomunun rezektabilite potansiyelini belirlemeye yardımcı olmak için görüntüleme çalışmalarına ek olarak kullanılmaktadır. CA 19-9 düzeyi 300 U/mL'nin üzerinde olan hastaların %4'ünden daha azında rezektabl tümör olduğu bulunmuştur. Ameliyat öncesi serum CA 19-9 seviyesi ≥ 500 UI/mL olması ameliyat sonrası kötü prognozu göstermektedir (27,34).

2.2.5.2. Görüntüleme

Transabdominal ultrasonografi, diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha ucuz ve daha kolay bulunabilmesi, non-invaziv olması nedeniyle sarılık ve karın ağrısı ile başvuran hastalarda ilk basamakta tercih edilmektedir. Pankreas başındaki tümörlerde obstrüksiyona bağlı pankreatik kanalda ve safra yollarında dilatasyon görülebilmektedir. Ancak kesin tanı yöntemi olarak güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. Operatör bağımlı bir yöntem olmakla beraber vücut yapısı(cilt altı yağ dokusu kalınlığı), mide ve barsak gazı kullanımını sınırlandırmaktadır. Pankreas kanserini saptama duyarlılığı %50 ile %90 arasında olduğu gösterilmiştir (35,36).

Bilgisayarlı tomografi (BT), pankreas tümörlerinin gösterilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir ve %95'in üzerinde tanı koydurucu özelliği bulunmaktadır. Sensitivitesi 2 cm'in üzerindeki tümörler için %100'e kadar yükselmekle beraber 2 cm'in altındaki tümörlerde %77'ye kadar düşebilmektedir (37).

Kılavuzlar, pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda ilk tanı yöntemi olarak, pankreas kanseri tanısı almış olan hastalarda da evreleme ve rezektabilite kararı için

BT kullanılmasını önermektedir (27,38). BT çekim tekniği olarak ise mümkünse kontrastlı multidedektör BT kullanılması önerilmektedir (39). CAPS'nin (International Cancer of the Pancreas Screening Consortium) 2019'da yayınladığı rapora göre ise pankreas protokolüyle çekilmiş BT'nin subsantimetrik kitleleri saptamadaki yetersizliği ve çekim sırasında kontrast madde kullanılması nedeniyle MR/MRCP ve/veya EUS yöntemlerinin uygun olmadığı hastalarda BT kullanılmasını önermektedir (40).

Manyetik rezonans görüntüleme'nin (MRG) pankreas kanserindeki rolü halen araştırılmaktadır. Yumuşak dokuyu daha iyi gösterme ve küçük tümörleri daha iyi saptayabilme avantajları olduğu belirtilmektedir (41). Sarılığı olan hastalarda safra yolları ve pankreas kanallarının gösterilmesi için manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi (MRCP) noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir. NCCN'nin (National Comprehensive Cancer Network) pankreas kanseri yönetimiyle ilgili 2022 yılına ait kılavuzunda ilk tanı yöntemi olarak pankreas protokollü BT kullanılması önerilmektedir. İstisna olarak BT'de belirsiz olan karaciğer lezyonlarının karakterizasyonunda veya pankreas kanserinden şüphenildiğinde, ancak BT'de kitle görünmediğinde veya kontrastlı BT çekilemediği durumlarda (iyotlu kontrast madde alerjisi varlığında) kontrastlı MRG çekilmesi önerilmektedir (39).

Endoskopik retrograd kolanjiopankretikografi (ERCP) pankreatobiliyer maligniteleri bilinen veya şüphelenilen hastalarda tanı ve palyasyon için kullanılabilmektedir. Pankreas kanserinin evrelenmesinde sınırlı rolü mevcuttur. Hastaların büyük çoğunluğunda kemoterapi ± radyasyon gerektiren, rezeke edilemeyen veya sınırda rezektabl bir tümör saptanmaktadır ve bu hastaların biliyer drenaj için ERCP'den fayda görebildiği belirtilmektedir (36).

Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), bir glukoz analoğu olan 18F- florodeoksiglukozu kullanarak primer ve metastatik tümörün gösterilmesinde kullanılmaktadır. Yanlış pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle pankreas kanserinin değerlendirilmesindeki rolü hala tartışmalıdır. Kemoradyoterapi sonrası tedavi takibinde ve rezeksiyon sonrası tümör nüksünü göstermede MDCT'den (multidedektör bilgisayarlı tomografi) daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (35).

Endoskopik ultrasonografi (EUS), fleksibl gastrointestinal endoskopların uç kısmına yüksek frekanslı ultrason probunun monte edilmiş halidir. Mide ve

karaciğerin arkasında kaldığı için transabdominal ultrasonografi (USG) ile görüntülemesi zor olan pankreasın değerlendirilmesine bu şekilde olanak sağlar. Radyal ve lineer tarama yapma şekline göre iki şekilde bulunmaktadır. Radyal EUS endoskopun uzun aksına dik olarak görüntü kesitleri alırken, lineer EUS endoskopun uzun aksına paralel görüntü almaktadır. Lineer EUS'ta aynı zamanda ince iğne aspirasyon biyopsileri alınabilmektedir; çünkü işlem esnasında iğne ucu eş zamanlı görüntülenebilmektedir (42). Pankreas kanserinin ilk teşhisi ve evrelemesi için EUS'u diğer görüntüleme yöntemleriyle karşılaştıran çok sayıda çalışma, EUS'un daha küçük tümörler için, lokal T ve N evrelemesi için ve vasküler invazyonu öngörmek için daha uygun olabileceği sonucuna varmıştır. İşlem sırasında pankreas kanserinin aynı anda sitolojik doğrulamasına izin veren ince iğne aspirasyonu uygulanabilmesi önemli bir avantajıdır. Bununla birlikte, EUS sırasında karaciğer veya mediastinal lenf nodlarında metastatik hastalığı tespit edebilmesine rağmen, uzak metastazların değerlendirilmesinde EUS'un BT'den üstün olmadığı gösterilmiştir. Ek olarak, özellikle inflamatuar değişiklikler mevcut olduğunda, küçük tümörlerde vasküler invazyonun dışlanması için EUS'un özgüllüğü sınırlı olarak bulunmuştur. Operatöre bağımlı olması ve işlem sırasında hastaya sedasyon uygulanması gibi dezavantajları mevcuttur (37). NCCN kılavuzu, EUS'u BT'yi tamamlayıcı bir yöntem olarak önermektedir. Aynı zamanda BT'de pankreastaki kitle belirgin değil ise diğer görüntüleme seçenekleri arasından ilk EUS'un kullanılmasını önermektedir (39).

2.2.5.3. Patoloji ve Evreleme

Pankreas kanserinin tedavi kararı hastalığın evresi ve kitlenin rezektabl olup olmamasına göre verilmektedir. Bu yüzden pankreas kanserinin evrelenmesi büyük önem taşımaktadır. Evrelemede başvurabilecek yöntemler arasında spiral BT, MRG, PET/BT gibi noninvaziv yöntemler ve EUS, Endoskopik ultrasonografi kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu (EUS-FNA), evreleme laparoskopisi gibi minimal invaziv girişimler bulunmaktadır.

Ekzokrin pankreas kanserinde evreleme için kullanılan sistem, Amerikan Birleşik Kanser Komitesi ["American Joint Committee on Cancer"-(AJCC)] ve Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği ["Union for International Cancer Control"-

(UICC)] tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemidir. Tablo 3'te gösterilmiştir (43).

Tablo 3: AJCC/UICC* 2017 (Sekizinci baskı) TNM evrelemesi (43)

Tümör (T)		
Tx	Primer tümör değerlendirilemez	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Tis	Karsinoma in situ Yüksek dereceli pankreatik intraepitelyal neoplaziyi (PanIN-3), yüksek dereceli displazili intraduktal papiller müsinöz neoplazmı ve yüksek dereceli displazili müsinöz kistik neoplazmı içerir.	
T1	Tümör boyutu ≤2 cm	
	T1a	Tümör boyutu ≤0,5 cm
	T1b	Tümör boyutu >0,5cm ve <1 cm
	T1c	Tümör boyutu 1-2 cm
T2	Tümör boyutu >2cm ve ≤4 cm	
T3	Tümör boyutu >4 cm	
T4	Tümör boyutuna bakılmaksızın çölyak aks, superior mezenterik arter ve / veya ortak hepatik arter invazyonu olması	
Lenf Nodu Tutulumu (N)		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var	
N2	≥4 bölgesel lenf nodunda metastaz var	
Metastaz (M)		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	

EVRE	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
IIB	T3	N1	M0
III	T1	N2	M0
III	T2	N2	M0
III	T3	N2	M0
III	T4	Herhangi bir N	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

**AJCC: American Joint Committee on Cancer, UICC: Union for International Cancer Control*

Hastaların sadece %12,3'ü pankreasa sınırlı lokal hastalık (evre 1-2) ile , %28,4' ü lokal ileri hastalık (evre 3), %48,3'ü ise metastatik hastalık (evre 4) ile başvurmaktadır (1).

Cerrahinin kabul gören tek küratif tedavi seçeneği olması nedeniyle hastaların rezektabiliteye uygun kitleye sahip olup olmadıklarına karar vermek büyük önem taşımaktadır. Rezektabilite ile ilgili kesin sınırlar olmamakla beraber, uzak metastaz varlığı ve rezeksiyon alanının dışında lenf düğümü metastazı varlığında kitlenin rezeksiyona uygun olmadığı kabul edilmektedir. Vasküler invazyon ise lokal rezektabilite kararında değerlendirilmektedir (39,44).

2.2.6. Tedavi

Ekzokrin pankreas kanserinin tedavi şeçenekleri arasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve palyatif tedavi bulunmaktadır. Tedavi kararı, kanserin türü, evresi, rezetabilitesinin yanında hastanın yaşı, genel sağlık durumu ve diğer organ fonksiyonlarına göre verilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında sadece cerrahi küratiftir. Rezektabl olmayan tümöre sahip pankreas kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi ile hasta cerrahiye uygun hale getirilebilmektedir. Cerrahide tam rezeksiyon uygulanmış hastalarda operasyon sonrası nüks oranı %80' ini bulabildiği için adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanması önerilmektedir (45). Metastatik hastalarda ise kemoterapi ve palyatif tedavi seçenekleri uygulanmaktadır (39).

Pankreasın nöroendokrin tümörlerin tedavisinde de tek küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak 2 cm' den küçük, insidental saptanan, düşük dereceli, metastatik olmayan ve non-fonksiyone tümörlerde izlem tercih edilebilmektedir (39).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.05.2022 tarih ve 77 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.2.ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Ocak 2018-Şubat 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi gastroenteroloji bölümüne pankreas kanser şüphesi ile başvuran, endoskopik ultrasonografi ve kontrastlı batın BT uygulanan 79 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tıbbi kayıtları, EUS raporları, BT raporları ve görüntüleri, patoloji sonuçları analiz edildi. Tıbbi kayıtları, görüntüleme tetkikleri veya patoloji sonuçları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunun sonucunda pankreas malign lezyonu, biyopsi veya cerrahi ile patolojik olarak doğrulanan 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda, solid pankreas lezyonlarının tespiti, lenf nodu tutulumu ve vasküler invazyon değerlendirmesinde EUS ve BT'nin duyarlılığını belirlemeyi ve gözlemciler arası anlaşmayı araştırmayı amaçladık. Cerrahi patoloji, perkütan ince iğne aspirasyon biyopsisi veya sitopatoloji tanı için altın standart olarak kullanıldı. Vasküler invazyon ve lenf nodu tutulumunun tanısında ise cerrahi ile rezeke edilen tümörlerin histopatolojik inceleme sonuçları altın standart olarak alındı.

EUS, solid pankreas lezyonu saptanan tüm hastalarda deneyimli bir gastroenterolog (DÖK) tarafından yapıldı. Gastroenterolog, diğer görüntüleme raporlarını bilerek işlemi gerçekleştirdi. Görselleştirilmiş solid pankreas lezyonu ve lenf düğümlerinin boyutu, eko-karakteristikleri, yeri, vasküler invazyonun varlığı veya yokluğu kaydedildi. Daha önce kanser kesin olarak doğrulanmayan hastalarda, uygun olduğunda endoskopik ultrasonografi kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu yapıldı. EUS ile BT arasındaki süre 1 aydan azdı. Hastaların BT görüntülerini ilk inceleyen ve raporlayan radyolog, Radyolog 1 olarak isimlendirildi. Hastaların sistemde olan BT görüntüleri, önceki EUS ve BT raporlarına ve patolojik tanılara kör

olan bir deneyimli abdominal radyolog (FÇ) tarafından yeniden değerlendirildi. Değerlendirmeyi yapan abdominal radyolog, Radyolog 2 olarak isimlendirildi.

Bilgisayarlı Tomografi: Konvansiyonel abdominal BT incelemesi için tüm hastalara intravenöz kontrast madde verilmiş olup pankreas bölgesi 3 mm'lik kesitlerle tarandı. Erken arteriyel fazda abdomen ve pankreas değerlendirildi ve ikinci aşamada, portal ve hepatik fazda pankreasın değerlendirilmesi yapıldı. Solid pankreas lezyonu varlığında, lezyonun boyutu, yerleşim yeri, lenfadenopati ve vasküler invazyon varlığı incelendi. Kısa aksı 10 mm'den uzun, anormal yuvarlak morfolojiye veya santral nekroza sahip lenf nodları metastaz olarak kabul edildi (45). Tümörün perivasküler yağlı dokunun %50'sinden fazlasını oblitere etmesi, damar lümeni içerisinde tümör görülmesi veya total/parsiyel vasküler oklüzyon varlığı vasküler invazyon olarak değerlendirildi (45,46).

Endoskopik ultrasonografi: Hastalardan yazılı onam alındı. İşlem öncesi %10'luk xylokain sprey ile topikal farenks anestezisinden sonra intravenöz midazolam ve/veya meperidin ile sedasyon ve analjezi uygulandı. İşlemde Fujifilm EG- 580UR ve EG- 580UT (Fujifilm Corp., Tokyo, Japan) cihazları kullanıldı. Saptanan solid pankreas lezyonunun boyutu, yerleşim yeri, lenfadenopati ve vasküler invazyon varlığı incelendi. Lenf nodunun yuvarlak şekilli, homojen ekojeniteye sahip ve büyüklüğünün 10 mm'den fazla olması tutulum için anlamlı kabul edildi (47). Vasküler invazyon için ise, hiperekoik damar duvarı, damar duvarı ve tümör arasındaki arayüzün kaybı, tümörün vasküler lümende doğrudan görülmesi ve venöz oklüzyonla ilişkili perigastrik veya periduodenal kollaterallerin görülmesi kabul edildi (48). EUS kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon işlemi için Fujifilm EG-580UT (Fujifilm Corp., Tokyo, Japan) cihazı kullanılmış olup işlem öncesi hastalar kanama diyatezi açısından (tam kan sayımı ve INR değerleri, antikoagülan veya antiagregan kullanım öyküsü) değerlendirildi. İşlemde 22G veya 25G iğne (Boston Scientific; Natick, MA, USA) kullanıldı.

Patolojik değerlendirme: EUS-FNA, perkütan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi yöntemleri kullanıldı. Kesin tanısı sitoloji veya cerrahi patoloji değerlendirmeleri sonrasında kondu. EUS-FNA işleminde yerinde sitopatolojik inceleme yapılamadı. Alınan örneklerin uygun kısmı formollü tüpe ve kalan kısmı cam lamlara yayılmış olup normal oda havasında kurutulduktan sonra patoloji

laboratuvarına teslim edildi. Yetersiz hücre içeren veya kanla kontaminasyon nedeniyle belirsiz materyal içeren numuneler tanısal kabul edilmedi. EUS-FNA sitoloji sonucunda non-diagnostik materyal elde edilmesi durumunda hastalara EUS-FNA'nın tekrarlanması veya perkütan ince iğne aspirasyon biyopsisi veya cerrahi patoloji sonucuyla tanı konuldu. Patoloji sonuçları adenokarsinom, nöroendokrin tümör, pankreasın diğer malign tümörleri ve tanısal olmayan sonuçlar olarak gruplandırıldı.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesi ve analizleri için IBM SPSS (The Statistical Package for the Social Sciences) version 21.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler, kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%); sayısal değişkenler için ortalama+standart sapma ve ortanca (minimum-maximum) ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ki-kare testi varsayımları sağlanmadığında Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, uyum yüzdesi ve Kappa uyum yüzdesi hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 62 hastanın 35'i (%56,5) erkek ve 27'si (%43,5) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 63,08±11,43 idi. 51 hastada (%82,2) karın ağrısı, kilo kaybı, sarılık gibi semptomlar mevcutken, 11 hastada (%17,8) herhangi bir semptom yoktu (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların tanımlayıcı bilgileri

Yaş (Ortalama±SS)		63,08±11,43
Cinsiyet n(%)	Kadın	27 (43,5)
	Erkek	35 (56,5)
Semptom n(%)	Var	51 (82,2)
	Yok	11 (17,8)

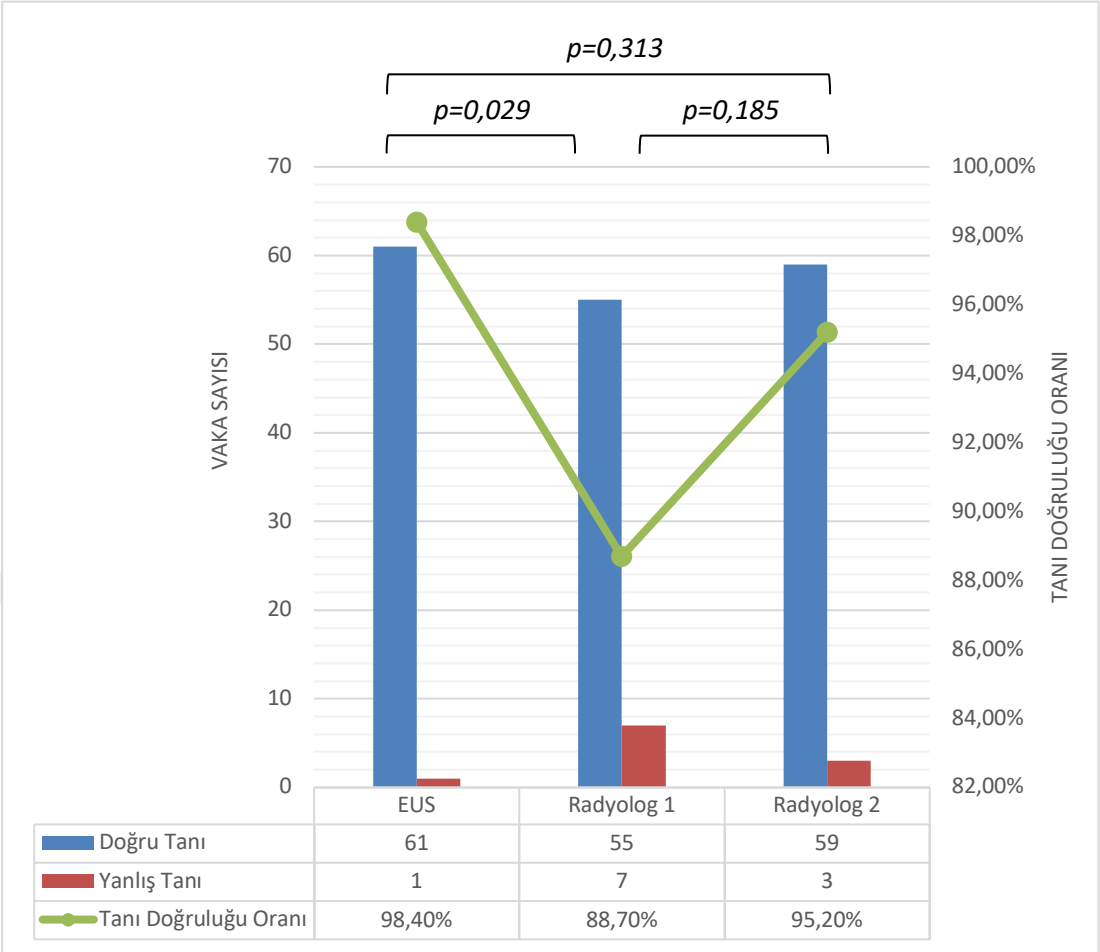
SS: Standart sapma

Solid pankreas lezyonu olan 62 hastanın 61'inde (%98,4) EUS değerlendirmesi ile lezyon görülmüş, BT değerlendirmesi ile Radyolog 1 tarafından 55 (%88,7) hastada, Radyolog 2 tarafından 59 (%95,2) hastada lezyon görülebilmiştir. EUS ile görülemeyen 1 hastada lezyon, pankreas baş kesiminde ve 20 mm boyutunda olarak tespit edilmiştir. Radyolog 2 tarafından görülemeyen 3 vakanın ikisinde lezyon boyutunun 25 mm altında ve lokalizasyonunun boyun/gövde/kuyruk olduğu görülmüştür. Bu bulgularla solid pankreas lezyonlarının tanısında EUS muayenesinin doğruluk oranı %98,4, BT muayenesinde Radyolog 1'in doğruluk oranı %88,7, Radyolog 2'in doğruluk oranı %95,2 olarak tespit edilmiştir. EUS en iyi doğruluk oranına sahip iken bu oran Radyolog 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,029), ancak Radyolog 2 ile arasında tanı doğruluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,313). Radyolog 1 ile Radyolog 2 arasında tanı doğruluğu açısından anlamlı fark görülmedi (p=0,185). (Şekil 3) (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların görüntüleme sonuçları

Özellik	**EUS[1]**	**Radyolog 1[2]**	**Radyolog 2[3]**
Kitle n (%)			
var	61 (98,4)	55 (88,7)	59 (95,2)
yok	1 (1,6)	7 (11,3)	3 (4,8)
Pankreas kitle lokalizasyonu n(%)			
Baş	39 (63,9)	39 (70,9)	41 (69,5)
Uncinat	6 (9,8)	3 (5,5)	3 (5,1)
Boyun/Gövde/Kuyruk	16 (26,2)	13 (23,6)	15 (25,4)
Kitle boyutu (mm) (Ort±SS)	33,97±14,79	34,85±18,87	37,37±17,58
Lenf nodu tutulumu			
var	23 (37,1)	12 (19,4)	27 (44,3)
yok	39 (62,9)	50 (80,6)	34 (55,7)
Vasküler invazyon			
var	23 (37,1)	14 (22,6)	26 (42,6)
yok	39 (62,9)	48 (77,4)	35 (57,4)

Ort±SS: Ortalama±Standat sapma
[1]EUS: Endoskopik ultrasonografi,
[2]Radyolog 1: Bilgisayarlı tomografi görüntülerini ilk inceleyen radyolog
[3]Radyolog 2: Bilgisayarlı tomografi görüntülerini inceleyen abdominal radyolog



Şekil 3: EUS, Radyolog 1 ve Radyolog 2 tanı doğruluğu değerlendirmesi

Solid pankreas lezyonunu saptayabilme açısından gözlemciler arası uyum değerlendirildiğinde en yüksek uyum yüzdesi %93,5 ile EUS ile Radyolog 2 arasında bulundu. EUS ile Radyolog 1 arasındaki uyum yüzdesi ise %87,1, Radyolog 1 ve Radyolog 2 arasındaki uyum yüzdesi %90,3 idi (Tablo 6 ve 7).

Tablo 6: EUS, Radyolog 1 ve Radyolog 2' nin kitle saptanma uyum yüzdeleri

	EUS'ta kitle		
	Var (n)	Yok (n)	**Uyum yüzdesi**
Radyolog 1'de kitle			
var	54	1	%87,1
yok	7	0	
Radyolog 2'de kitle			
var	58	1	%93,5
yok	3	0	

EUS: Endoskopik ultrasonografi

Tablo 7: Radyolog 1 ve Radyolog 2' de kitle saptanma uyum yüzdeleri

	Radyolog 2'de kitle		
	Var (n)	Yok (n)	**Uyum yüzdesi**
Radyolog 1'de kitle			
var	54	1	%90,3
yok	5	2	

Çalışmaya dahil edilen solid pankreas lezyonuna sahip 62 olgunun 22'sine cerrahi tedavi uygulandı. Operasyon sonrası histopatolojik değerlendirmede 22 hastanın 8'inde lenf nodu tutulumu saptandı. Operasyon sonucu ile karşılaştırıldığında EUS muayenesinin lenf nodu tutulumunu saptamada doğruluk oranı %77,27, pozitif prediktif değeri (PPD) %80 ve negatif prediktif değeri (NPD) %76,47 idi ve bu oranlar Radyolog 1 ve Radyolog 2'nin doğruluk oranı, PPD ve NPD'den daha yüksekti. Ayrıca lenf nodu tutulumunu göstermede EUS'un sensitivitesi (%50) radyolog 1'den (%25) daha yüksek iken, radyolog 2'nin değerlendirme sensitivitesine (%50) eşitti (Tablo 8 ve 9).

Tablo 8: EUS, Radyolog 1 ve Radyolog 2'nin değerlendirmesinde lenf nodu tutulumu saptanmada doğruluk oranları

	Patoloji		
	Var n(%)	Yok n(%)	**Doğruluk**
EUS			
var	4 (50,0)	1 (7,1)	%77,27
yok	4 (50,0)	13 (92,9)	
Radyolog 1			
var	2 (25,0)	1 (7,1)	%68,18
yok	6 (75,0)	13 (92,9)	
Radyolog 2			
var	4 (50,0)	2 (14,3)	%72,73
yok	4 (50,0)	12 (85,7)	

EUS: Endoskopik ultrasonografi

Tablo 9: Tetkiklerin lenf nodu tutulumu tespitinde sensitivite, spesifite, PPD ve NPD oranları

Tetkik	Sensitivite	Spesifite	PPD[2]	NPD[3]
EUS[1]	%50,00	%92,86	%80,00	%76,47
Radyolog 1	%25,00	%92,86	%66,67	%68,42
Radyolog 2	%50,00	%85,71	%66,67	%75,00

[1]EUS: Endoskopik ultrasonografi
[2]PPD: Pozitif prediktif değer
[3]NPD: Negatitf prediktif değer

Pankreas kanseri vasküler invazyonunu saptamada Radyolog 2 %71,43 ile en yüksek sensisitiviteye sahipken, EUS en yüksek spesifite (%100), PPD (%100) ve NPD'e (%83,33) sahipti. EUS ve Radyolog 2'nin doğruluk oranları (her ikisi %86,36) eşit olarak bulundu (Tablo 10 ve 11).

Tablo 10: Tetkiklerin vasküler invazyon saptamada doğruluk oranları

	Patoloji		
	Var n(%)	Yok n(%)	**Doğruluk**
EUS			
var	4 (57,1)	0 (0,0)	%86,36
yok	3 (42,9)	15 (100,0)	
Radyolog 1			
var	3 (42,9)	1 (6,7)	%77,27
yok	4 (57,1)	14 (93,3)	
Radyolog 2			
var	5 (71,4)	1(6,7)	%86,36
yok	2 (28,6)	14 (93,3)	

EUS: Endoskopik ultrasonografi,

Tablo 11: Tetkiklerin vasküler invazyon tespitinde sensitivite, spesifite, PPD ve NPD oranları

	Sensitivite	Spesifite	PPD[2]	NPD[3]
EUS[1]	%57,14	%100,00	%100,00	%83,33
Radyolog 1	%42,86	%93,33	%75,00	%77,78
Radyolog 2	%71,43	%93,33	%83,33	%77,78

[1]EUS: Endoskopik ultrasonografi
[2]PPD: Pozitif prediktif değer
[3]NPD: Negatitf prediktif değer

Solid pankreas lezyonlarının histopatolojik değerlendirmesi için EUS-FNA, perkütan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi ile örnek elde edildi. Çalışmadaki 62 hastanın 49' una EUS-FNA yapıldı. Bu vakaların 45'ine EUS-FNA ile patolojik tanı konurken 4'ünde örnek patoloji sonucu non-diagnostik olarak değerlendirildi. Patoloji sonucu non-diagnostik olarak değerlendirilen 4 hastadan perkütan ince iğne aspirasyon biyopsisi veya cerrahi ile elde edilen örnekler sonucunda birinde NET, diğer üçünde ise adenokarsinom bulundu. Tüm örnek sonuçları değerlendirildiğinde vakaların %79'unda (n:49) adenokarsinom, %17,7'sinde (n:11) NET, %3,2'sinde (n:2) pankreasın diğer malign tümörleri (1 tanesi anaplastik dev hücreli karsinom, diğeri ise diffüz büyük B hücreli lenfoma) tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Pankreas kanseri mortalite oranı en yüksek kanser türleri arasındadır ve hastaların çoğu ileri evredeyken tanı alır (9). Bu nedenle pankreas kanser tanısının konulmasında görüntüleme yöntemlerinin etkinlikleri birçok çalışmada araştırılmıştır.

Solid pankreas lezyonlarının saptanmasında EUS ve BT'nin duyarlılığını ve gözlemciler arası anlaşmayı inceleyen çalışmamızda, EUS'un solid pankreas lezyonlarını saptamada doğruluk oranının, BT görüntülerini ilk değerlendiren radyologdan (Radyolog 1) daha üstün olduğunu, ancak deneyimli abdominal radyolog (Radyolog 2) ile karşılaştırıldığında ise anlamlı olarak farklı olmadığını bulduk. Lenf nodu tutulumunu göstermede EUS ve radyolog 2'nin sensitivitesi eşit iken, vasküler tutulumunu saptamada Radyolog 2'nin sensitivitesi daha yüksekti.

Pankreas kanserli hastalarda lezyonun saptanması konusunda araştırmacılar arasında bir görüş birliği olmamakla beraber görüntüleme yöntemlerinin performanslarının karşılaştırıldığı birçok çalışmada pankreas kanserinin saptanmasında EUS'un BT'den üstün olduğu gösterilmiştir (49-51). Çalışmamızda EUS ile olguların sadece 1'inde kitlenin kendisini görülememiştir, ancak yine bu olgunun EUS görüntülerinde şüphe uyandıran kitle bulgusu olarak distal koledokta bası belirtisi izlenmiştir. BT'de lezyon görülmeyip pankreas kanseri açısından yüksek riskli ve klinik şüphe üzerine EUS yapılmış olan 8 hastada pankreasta lezyon görülebilmiştir. Çalışmamızda EUS, solid pankreas lezyonlarının tespitinde en yüksek doğruluk oranına (%98,4) sahip olmakla birlikte bu sonuç sadece Radyolog 1 BT değerlendirme doğruluk oranından (%88,7) anlamlı olarak yüksektir. Buna karşın EUS ve Radyolog 2 doğruluk oranı karşılaştırmasında (%98,4'e karşı %95,2) anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda EUS'un BT'ye göre solid pankreas lezyonlarının tespitinde yüksek doğruluk oranı ve Radyolog 1 BT değerlendirmesine göre daha üstün olması literatür ile uyumludur (52-58). Ancak EUS ile deneyimli abdominal radyolog arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni, operatör bağımlı ve deneyim gerektiren bir muayene olarak bilinen EUS'un yanı sıra radyoloji okuyucusunun da deneyiminin lezyon tespiti hassasiyetini arttırdığını

göstermektedir. Çalışmamızda lezyonu saptama açısından gözlemciler arası uyum değerlendirildiğinde, deneyimli gastroenterolog tarafından yapılan EUS muayenelerimiz ile deneyimli abdominal radyolog arasındaki yüksek uyum yüzdesi (%93,5) bu sonucu destekler niteliktedir. Literatürde EUS ve BT muayenelerinde gözlemciler arası uyumu araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Du ve arkadaşları, pankreas kanseri olan 93 hastanın EUS ve BT sonuçlarını retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında EUS ve BT arasında kitle tespiti açısından %88 uyum hesaplayarak orta derecede korelasyon saptamışlardır. Çalışmalarında bu korelasyonu yetersiz olarak görüp bu yetersizliği EUS'ta pankreasın kuyruk kesiminin değerlendirilmesi zor olması ve BT'de de en az EUS kadar inflamasyon ile tümör ayrımının zor yapılıyor olmasına bağlamışlardır (59). Çalışmamızda deneyimli abdominal radyoloğun lezyonu saptamada diğer radyologlardan daha iyi sonuçlara sahip olduğunu tespit ettik. Joo ve arkadaşları (60), 110 tane pankreas kanserli hastanın operasyon öncesi lokal rezektabilitesinin değerlendirilmesinde farklı seviyelerde deneyime sahip 8 radyoloğun BT değerlendirme sonuçlarını karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda deneyimli radyologların lokal rezektabiliteyi daha iyi değerlendirdiğini, ancak deneyimli radyologlar arasında bile pankreas kanserinin lokal rezektabilitesinin BT tayininde, gözlemciler arası önemli değişkenlik mevcut olduğunu bulmuşlardır. Tüm bu sonuçlara göre pankreas kanseri şüphesi olan hastaların batın görüntülemelerinin deneyimli bir abdominal bir radyolog tarafından yorumlanmasının daha iyi olacağı görüşündeyiz.

Pankreas kanserinde vasküler invazyon bulunması, lokal rezeksiyon sonrası kötü prognozun en önemli prediktörüdür; bu nedenle bu hastalarında vasküler invazyonun saptanması önemlidir (61). Vasküler invazyon ile inflamasyonla ilişkili benign değişiklikleri ayırt etmek zorlu bir konudur. Majör peripankreatik damarların toplandığı pankreas başı çevresinde gelişen obstrüktif pankreatit ile ilişkili değişiklikler tümör invazyonunu taklit edebilir (62) Çalışmamızda vasküler invazyona sahip olup bu özelliği görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan lezyonların hepsi baş lokalizasyonunda bulunuyordu ve hastalar obstrüktif sarılık kliniğiyle başvurmuşlardı. Görüntüleme yöntemlerinin vasküler invazyonu saptayabilmede etkinliklerinin karşılaştırıldığı üç meta analizin ve bir geniş hasta serisine sahip çalışmanın sonucunda EUS'un BT'den üstün olduğunu gösterilmiştir

(63-66). Ancak literatürde BT'nin daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (67). Soriano ve arkadaşları (68), pankreas kanserli hastalarda damar tutulumunun gösterilmesinde helikal BT'nin daha yüksek PPD ve doğruluk oranına (%94, %83) sahip olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda her ne kadar EUS ile abdominal radyoloğun BT değerlendirmesinin sonuçları karşılaştırıldığında birbirlerine belirgin bir üstünlükleri olmadığı gösterilse de diğer radyologların BT değerlendirmesinin değerlerini de göz önüne aldığımızda vasküler invazyonu saptamada EUS daha iyi performansa sahip bir yöntem olarak görülmektedir. Bu durum radyoloğun abdominal görüntülemesindeki tecrübesinin önemini vurgulamaktadır. Loizou ve arkadaşları (69), pankreatikoduodenektomi yapılan pankreas başı kanserli hastalarda vasküler invazyon için farklı deneyimlerdeki radyologların BT yorumları arasında neredeyse mükemmel bir uyum bildirmiştir. Buna karşın bizim çalışmamızda abdominal radyolog vasküler invazyonu göstermede, diğer radyologlardan daha iyi performansa sahipti.

Pankreas kanserinde lenf nodu tutulumu kötü prognoz göstergesidir ve varlığının gösterilmesi önemlidir (70). Palazzo ve arkadaşları (71), pankreas tümörü olan hastalarda EUS, BT ve USG'nin etkinliklerini araştırdıkları çalışmalarında EUS'un lenf nodu tutulumunu saptamada USG ve BT'den üstün olduğunu göstermişlerdir. Literatürde nodal evrelemede EUS'un BT'ye üstün olduğunu gösteren bunun gibi birçok çalışma mevcuttur (66-68). Bizim çalışmamızda da EUS'un BT'ye göre doğruluk oranı [%77,27 karşı %68,18 (Radyolog 1) ve %72,73 (Radyolog 2)] daha yüksek bulundu. EUS lenf nodu tutulumunu göstermede BT'den üstün olmakla beraber genel olarak bütün görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı düşüktür (65). Tümör hücreleri tarafından lenf nodlarının mikroskobik tutulumu, küçük boyuttaki pankreas kanserlerinde bile nadir değildir. Aynı zamanda büyük boyutta ve çevre dokuya penetre olmuş tümörlerde lenf nodunu değerlendirmek zordur. Bu durum, lenf nodu metastazının tespitinde nispeten düşük duyarlılık oranlarını açıklar (68,72). Nitekim bizim çalışmamızda da EUS ve Radyolog 2'nin lenf nodu değerlendirme sensitiviteleri her ikisi için %50 iken, Radyolog 1 için %25 gibi düşük değerlerde bulunmuştur.

Pankreas kanserlerinin histolojik tanısı tedavi ve takip yaklaşımlarını etkileyebilir. EUS-FNA da solid pankreas lezyonlarının patolojik tanısının

konulmasında etkili ve güvenli bir tanı yöntemidir.(73) Hewitt ve arkadaşlarının (74), toplam 33 çalışma ve 4984 hastayı inceledikleri meta analiz sonucunda EUS-FNA'nın malign patolojileri saptamada duyarlılığı %85 özgüllüğü ise %98 oranında bulunmuştur. Geniş bir hasta serisini incelendiği başka bir çalışmada EUS-FNA'nın sitoloji sonuçları ile cerrahi patoloji sonuçları karşılaştırılmış, EUS-FNA'nın malign kitlelerde %76,4 oranında doğru patolojik tanıya sahip olduğu bulunmuştur (75). Bizim çalışmamızda EUS-FNA yapılan 49 hastanın 45'ine (%91,8) doğru patolojik tanı konulabilmiştir. EUS-FNA'da sonuçlar operatöre bağlıdır ve uzun bir öğrenme eğrisi ile ustalaşması zor bir tekniktir. Bizim çalışmamızda tanı doğruluğumuzun yüksek oranda olmasının nedeninin deneyimli bir gastroenterolog tarafından örnekleme yapılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçlarımız EUS-FNA'nın solid pankreas lezyonları için doğru bir teşhis aracı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve güçlü yanları mevcuttu. Retrospektif bir çalışma olması ve BT bulgularının bilgisi dahilinde EUS yapılmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca hastaların büyük kısmı cerrahiye uygun değildi ve bu yüzden az sayıda hastanın vasküler invazyonu ve cerrahi patoloji ile lenf nodu tutulumu kesin olarak belirlenebildi ve değerlendirmeye alınabildi. Çalışmamızın güçlü yanı olan tüm EUS ve EUS-FNA'ların deneyimli tek bir gastroenterolog tarafından gerçekleştirilmesi, operatöre bağlı varyasyonları ortadan kaldırmış olabilir. Ayrıca hastaların BT sonuçlarının tek bir deneyimli abdominal radyolog tarafından önceki görüntüleme raporlarına ve patoloji sonuçlarına kör olarak yeniden değerlendirmesi bir diğer güçlü yanıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pankreas kanserinin agresif seyri ve yüksek mortalite oranı düşünüldüğünde doğru tanı ve doğru evrelemenin hayati önemi bulunmaktadır. Çalışmamızda EUS ve BT'nin solid pankreas lezyonlarının değerlendirilmesindeki etkinlikleri karşılaştırıldı. Solid pankreas lezyonlarının tespitinde EUS'un doğruluk oranı BT'ye göre daha yüksek saptanmış olmakla birlikte EUS ile deneyimli abdominal radyolog arasındaki fark anlamlı değildi. Lenf nodu tutulumunu göstermede EUS ve deneyimli abdominal radyoloğun sensitivitesi eşit iken, vasküler invazyonu saptamada deneyimli abdominal radyoloğun sensitivitesi daha yüksekti. Buna karşın vasküler invazyonun saptanmasında EUS daha yüksek spesifite (%100), PPD (%100) ve NPD'e (%83,33) sahipti. EUS'un avantajlarından biri de işlem sırasında FNA ile örnekleme yapılarak patolojik tanı konulmasına olanak sağlamasıdır. Buna göre her iki yöntem de pankreas kanserinin teşhisi ve evrelemesi hakkında ek bilgiler sağlayabilir. Sonuç olarak; pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda BT ve EUS'un birlikte kullanılması kitlenin karakterize edilmesinde tamamlayıcı roller oynadığına ve kombine edilmelerinin doğru bir prosedür olduğuna inanıyoruz. Aynı zamanda hastaların BT görüntülemelerinin deneyimli abdominal radyolog tarafından yorumlanmasının ve EUS'un deneyimli bir gastroenterolog tarafından yapılmasının pankreas kanser tanısında önemini vurguluyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. National Cancer Institute. Pancreatic Cancer:Cancer Stat Facts [İnternet]. [a.yer 02 Haziran 2022]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html
2. Vinay K Kapoor. Pancreas Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy. 07 Aralık 2017 [a.yer 24 Mayıs 2022]; Erişim adresi: https://emedicine.medscape.com/article/1948885-overview
3. Yıldırım M. Resimli Sistematik Anatomi. İçinde: 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2013. s. 519-21.
4. 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.
5. Çağlar V, Gönül Y, Songur A. Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları. Uluslar Klin Araştırmalar Derg. 12 Temmuz 2016;2(2):77-82.
6. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 10 Haziran 2022]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532912/
7. English A, Irwin N. Nonclassical Islet Peptides: Pancreatic and Extrapancreatic Actions. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019;
8. Vinay Kumar, Abdul K. Abbas, Nelson Fausto, Richard N. Mitchell. Robbins Temel Patoloji (Basic Pathology). İçinde: 8. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. s. 681-715.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. Mayıs 2021;71(3):209-49.
10. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. 2022;80.
11. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. Acta Oncol. 2016;55(9-10):1158-60.
12. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. Aralık 2019;4(12):934-47.
13. Moshayedi N, Escobedo AL, Thomassian S, Osipov A, Hendifar AE. Race, sex, age, and geographic disparities in pancreatic cancer incidence. American Society of Clinical Oncology; 2022.
14. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. World J Oncol. 2019;10(1):10.
15. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, vd. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). Ann Oncol. 2012;23(7):1880-8.
16. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, vd. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. Jama. 2009;301(24):2553-62.

17. Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ, vd. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Causes Control. 2013;24(1):13-25.
18. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. Ann Surg Oncol. 2014;21(7):2453-62.
19. Grote VA, Rohrmann S, Nieters A, Dossus L, Tjønneland A, Halkjaer J, vd. Diabetes mellitus, glycated haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. Diabetologia. 2011;54(12):3037-46.
20. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez-Perez G, Taylor PR, Virtamo J, vd. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst. 2001;93(12):937-41.
21. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, vd. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101(6):424-31.
22. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review. Gastroenterology. 2020;159(1):358-62.
23. Ro C, Chai W, Victoria EY, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. Chin J Cancer. 2013;32(6):312.
24. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, vd. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76(2):182.
25. Turna H. G3 Nöroendokrin Tümörlere Yaklaşım. 2021;
26. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. Transl Gastroenterol Hepatol. 2019;4.
27. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, vd. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:v56-68.
28. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. Int J Clin Exp Pathol. 2008;1(4):306.
29. van Huijgevoort N, Del Chiaro M, Wolfgang CL, van Hooft JE, Besselink MG. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(11):676-89.
30. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, De Miguel A, vd. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol. 2005;7(5):189-97.
31. Turaga KK, Malafa MP, Jacobsen PB, Schell MJ, Sarr MG. Suicide in patients with pancreatic cancer. Cancer. 2011;117(3):642-7.
32. Freelove R, Walling A. Pancreatic cancer: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2006;73(3):485-92.
33. Jameson J.L., Fauci A.S., Kasper L.K., Hauser S.L., Longo D.L., Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 20th Edition. İçinde: 20th ed. New York: McGraw Hill; 2018. s.591-5.

34. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a biomarker for pancreatic cancer—a comprehensive review. Indian J Surg Oncol. 2011;2(2):88-100.
35. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. World J Gastroenterol WJG. 2014;20(24):7864.
36. Tummala P, Junaidi O, Agarwal B. Imaging of pancreatic cancer: An overview. J Gastrointest Oncol. 2011;2(3):168.
37. Fernandez-del Castillo C, Howell DA, Robson KM. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer. Date. 2020;
38. Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, Kitano M, Uesaka K, Ito Y, vd. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2019 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. Pancreas. 2020;49(3):326.
39. [Guideline]. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1 [İnternet]. 2022 [a.yer 14 Haziran 2022]. Erişim adresi: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
40. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, vd. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut. 2020;69(1):7-17.
41. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Multimodality imaging of pancreatic cancer—computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Cancer J. 2012;18(6):511-22.
42. Tarçın O., Bhutani M.S. Gastrointestinal Endoskopik Ultrasonografi. Güncel Gastroenteroloji. 2005;9(3):141-54.
43. Van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, Najarian RM, Maggino L, De Pastena M, vd. International validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system in patients with resected pancreatic cancer. JAMA Surg. 2018;153(12):e183617-e183617.
44. Evans DB, George B, Tsai S. Non-metastatic pancreatic cancer: resectable, borderline resectable, and locally advanced-definitions of increasing importance for the optimal delivery of multimodality therapy. Ann Surg Oncol. 2015;22(11):3409-13.
45. Moletta L, Serafini S, Valmasoni M, Pierobon ES, Ponzoni A, Sperti C. Surgery for recurrent pancreatic cancer: is it effective? Cancers. 2019;11(7):991.
46. Li H, Zeng MS, Zhou KR, Lou WH. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. J Comput Assist Tomogr. 2005;29(2):170-5.
47. Catalano MF, Sivak Jr MV, Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. Gastrointest Endosc. 1994;40(4):442-6.
48. Snady H, Bruckner H, Siegel J, Cooperman A, Neff R, Kiefer L. Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors. Gastrointest Endosc. 1994;40(3):326-33.

49. Kongkam P, Jaruvongvanich V, Ave K, Aniwan S, Amornsawadwattana S, Aso A, vd. Multi-detector computed tomography versus endoscopic ultrasonography for the detection of pancreatic cancer. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. Nisan 2018;101(4):S59-65.
50. Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. Radiology. 1994;190(3):745-51.
51. Maguchi H. The roles of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic tumors. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004;11(1):1-3.
52. Tamm EP, Loyer EM, Faria SC, Evans DB, Wolff RA, Charnsangavej C. Retrospective analysis of dual-phase MDCT and follow-up EUS/EUS-FNA in the diagnosis of pancreatic cancer. Abdom Imaging. 2007;32(5):660-7.
53. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. C. 99, Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. LWW; 2004. s. 844-50.
54. Jemaa Y, Houissa F, Trabelsi S, Moussa A, Belhouchet H, Mouelhi L, vd. Endoscopic ultrasonography versus helical CT in diagnosis and staging of pancreatic cancer. Tunis Med. 2008;86(4):346-9.
55. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, vd. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. Ann Intern Med. 2004;141(10):753-63.
56. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. Gastrointest Endosc. 2000;52(3):367-71.
57. Harrison JL, Millikan KW, Prinz RA, Zaidi S. Endoscopic ultrasound for diagnosis and staging of pancreatic tumors/Discussion. Am Surg. 1999;65(7):659.
58. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. Br J Surg. 1999;86(2):189-93.
59. Du T, Bill KA, Ford J, Barawi M, Hayward RD, Alame A, vd. The diagnosis and staging of pancreatic cancer: A comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography with pancreas protocol. Am J Surg. 2018;215(3):472-5.
60. Joo I, Lee JM, Lee ES, Son JY, Lee DH, Ahn SJ, vd. Preoperative CT classification of the resectability of pancreatic cancer: interobserver agreement. Radiology. 2019;293(2):343-9.
61. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg. 1993;165(1):68-73.
62. Tio TL, Sie LH, Kallimanis G, Luiken GJ, Kimmings AN, Huibregtse K, vd. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery. Gastrointest Endosc. 1996;44(6):706-13.
63. Li J hui, He R, Li Y ming, Cao G, Ma Q yong, Yang W bin. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. Dig Surg. 2014;31(4-5):297-305.

64. Yang R, Lu M, Qian X, Chen J, Li L, Wang J, vd. Diagnostic accuracy of EUS and CT of vascular invasion in pancreatic cancer: a systematic review. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(12):2077-86.
65. Nawaz H, Yi-Fan C, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, vd. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. JOP J Pancreas. 2013;14(5):484.
66. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, vd. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. Gastrointest Endosc. 1999;50(6):786-91.
67. Nakao A, Kaneko T. Intravascular ultrasonography for assessment of portal vein invasion by pancreatic carcinoma. World J Surg. 1999;23(9):892-5.
68. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, De Caralt MT, Ginès MÀ, vd. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2004;99(3):492-501.
69. Loizou L, Albiin N, Ansorge C, Andersson M, Segersvärd R, Leidner B, vd. Computed tomography staging of pancreatic cancer: a validation study addressing interobserver agreement. Pancreatology. 2013;13(6):570-5.
70. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, vd. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. Ann Surg Oncol. 2008;15(1):165-74.
71. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fekete F, vd. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Endoscopy. 1993;25(02):143-50.
72. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. Ann Surg. 1986;204(1):65.
73. Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Shimizu Y, Yatabe Y, Koshikawa T. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): past, present, and future. J Gastroenterol. 2005;40(11):1013-23.
74. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2012;75(2):319-31.
75. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LFP, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, vd. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. World J Gastroenterol WJG. 2007;13(22):3112.