

Haziran, 2026

GENEL CERRAHİ ALANINDA TEORİ VE UYGULAMALAR

EDITÖRLER

DOÇ. DR. EMRE GÖKÇEN
DOÇ. DR. EKİM SAĞLAM GÜRMEN

DOI:10.5281/zenodo.21081420

Genel Cerrahi Alanında Teori ve Uygulamalar

Editörler

Doç. Dr. Emre Gökçen

Doç. Dr. Ekim Sağlam Gürmen

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editörler
Doç. Dr. Emre Gökçen & Doç. Dr. Ekim Sağlam Gürmen

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Haziran, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-6517-13-4

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

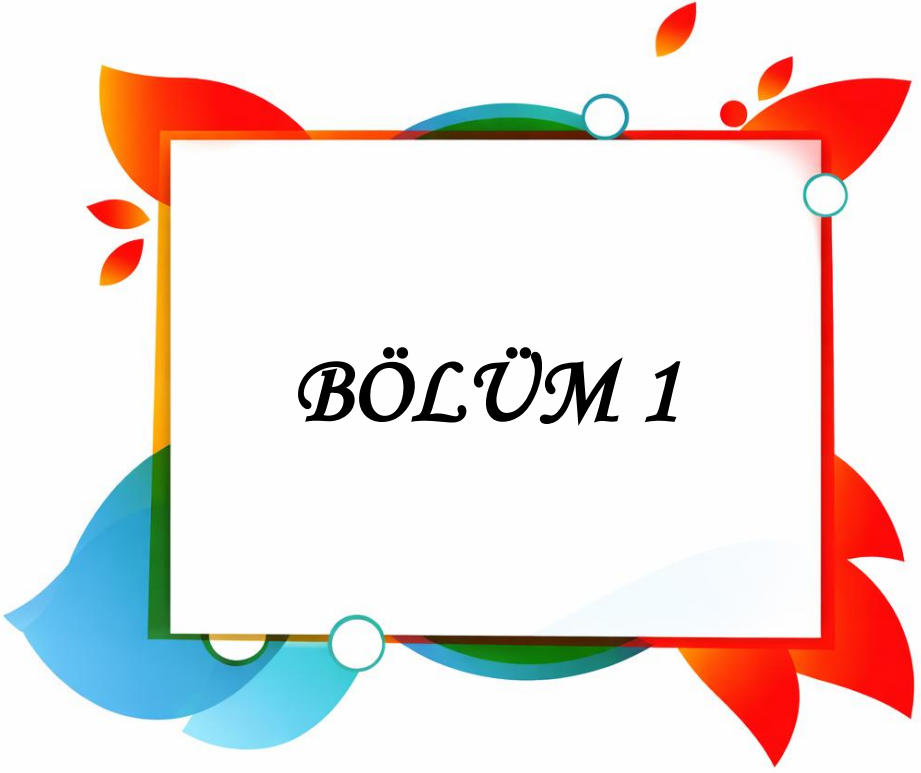
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Bağırsak Rezeksiyon- Anastomoz Teknikleri ve Komplikasyonları	
Orhan Serihan & Sami Açar	
BÖLÜM 2.....	31
Pankreasın Prekanseroz Kistik Tümörleri	
Engin Baştürk	
BÖLÜM 3.....	67
Kolesistoenterik Fistüllerde Güncel Tedavi Yaklaşımları	
Latif Volkan Tümay	
BÖLÜM 4.....	99
Erişkin Hastalarda Koledok Kistleri: Güncel Cerrahi Yaklaşım, Malignite Riski ve Uzun Dönem Sonuçlar	
Abdulkadir Akbaş & Ulaş Aday	
BÖLÜM 5.....	117
Familial Pancreatic Cancer	
Engin Baştürk	



BÖLÜM 1

Bağırsak Rezeksiyon- Anastomoz Teknikleri ve Komplikasyonları

Orhan Serihan¹ & Sami Açar²

1.GİRİŞ

Bağırsak rezeksiyon ve anastomozu, gastrointestinal cerrahinin temel ve vazgeçilmez uygulamalarından biridir. Bu cerrahi girişimler; kolorektal maligniteler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, divertiküler hastalık, travma, bağırsak obstrüksiyonu ve mezenterik iskemi gibi çok çeşitli klinik durumların tedavisinde uygulanmaktadır (Bruce et al., 2001; Kirchoff et al., 2010). Rezeksiyon sonrası intestinal bütünlüğün yeniden sağlanması, cerrahinin kritik aşamalarından biridir ve tekniğin başarısı ile hasta prognozu arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır (Trencheva et al., 2013).

Anastomoz kaçağı, bağırsak cerrahisinin ciddi komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmekte ve postoperatif morbidite ile mortalitenin önemli bir belirleyicisi olmaya devam etmektedir. Literatürde kolorektal cerrahilerde anastomoz kaçağı oranlarının %3- %20 arasında değiştiği bildirilmektedir (Bruce et al., 2001; Rahbari et al., 2010). Anastomoz kaçağı gelişimi; hasta faktörleri (yaş, beslenme durumu, ek hastalıklar), hastalığa bağlı faktörler (inflamasyon, sepsis, tümör lokalizasyonu) ve cerrahi teknikle ilişkili faktörlerin kompleks etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (McDermott et al., 2015).

Bağırsak anastomozunun başarısı yalnızca cerrahi teknikle sınırlı olmayıp, aynı zamanda doku perfüzyonunun yeterliliği, gerilimsiz anastomoz oluşturulması, uygun doku appozisyonu ve minimal cerrahi travma gibi temel prensiplere uyum sağlanmasıyla yakından ilişkilidir (Trencheva et al., 2013; Jafari et al., 2015). Bu bağlamda, Halsted'in klasik cerrahi prensipleri günümüzde de geçerliliğini korumakta ve modern cerrahi tekniklerin temelini oluşturmaktadır (Halsted, 1887).

Son yıllarda cerrahi teknolojilerdeki gelişmeler, bağırsak rezeksiyon ve anastomoz tekniklerinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Laparoskopik ve robotik cerrahi yaklaşımlar, minimal invaziv özellikleri sayesinde postoperatif iyileşme sürecini hızlandırırken, floresan anjiyografi (indosiyanın yeşili, ICG) gibi

¹ Op. Dr., Kars Harakani Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kars, Türkiye
ORCID: 0000-0003-0960-3513

² Doç. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye, ORCID: 0000-0003-4096-3963

yöntemler anastomoz hattının perfüzyonunun intraoperatif değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Jafari et al., 2015; Ris et al., 2018). Bu teknolojik yenilikler, özellikle yüksek riskli hastalarda anastomoz güvenliğini artırma potansiyeline sahiptir.

Bu bölümde, bağırsak rezeksiyon ve anastomoz teknikleri; cerrahi anatomi, temel prensipler, teknik yaklaşımlar, komplikasyonlar ve güncel teknolojik gelişmeler ışığında kapsamlı olarak ele alınacaktır.

2. CERRAHİ ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

2.1 Bağırsak Duvarının Anatomik Yapısı

Gastrointestinal sistem duvarı, histolojik ve fonksiyonel olarak dört ana katmandan oluşmaktadır; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza. Mukoza; epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşurken, submukoza yoğun kollajen ve elastik lifler içeren bağ dokusundan meydana gelmektedir. Anastomoz dayanıklılığını belirleyen kritik katman submukozadır, çünkü kollajen içeriği ve tensile gücü en yüksek olan tabakadır (Thornton & Barbul, 1997; Hunt, 1980).

Muskularis propria, iç sirküler ve dış longitudinal kas liflerinden oluşarak peristaltik hareketleri sağlamaktadır. Seroza ise bağırsak yüzeyini kaplayan ince bir mezotel tabakasıdır ve anastomoz iyileşmesinde önemli rol oynayan fibrin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. (Schäfer, Maurer, & Büchler, 1998).

2.2 Bağırsak Vaskülarizasyonu

Bağırsak kanlanması, abdominal aortadan köken alan üç ana arter tarafından sağlanmaktadır:

- Çölyak trunkus
- Superior mezenterik arter (SMA)
- Inferior mezenterik arter (İMA)

İnce bağırsaklar ağırlıklı olarak SMA tarafından beslenirken, kolonun proksimal kısmı SMA distal kısmı ise İMA tarafından beslenmektedir. Bu damarlar arasında marjinal arter (Drummond arkı) ve bazı olgularda Riolan arkı gibi kollateral dolaşım yolları bulunmaktadır (Strandberg, 2016).

Anastomoz hattında yeterli kan akımı sağlanması, doku oksijenasyonu ve iyileşme açısından kritik öneme sahiptir. Hipoperfüzyon, anastomoz kaçağı gelişiminde önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Jafari et al., 2015).

2.3 Mezenterik Anatomi ve Lenfatik Drenaj

Mezenter, bağırsakları posterior abdominal duvara asmaktadır ve vasküler, lenfatik ve sinir yapıları içermektedir. Özellikle kolorektal cerrahide mezenterik diseksiyon, onkolojik prensipler açısından büyük önem taşımaktadır.

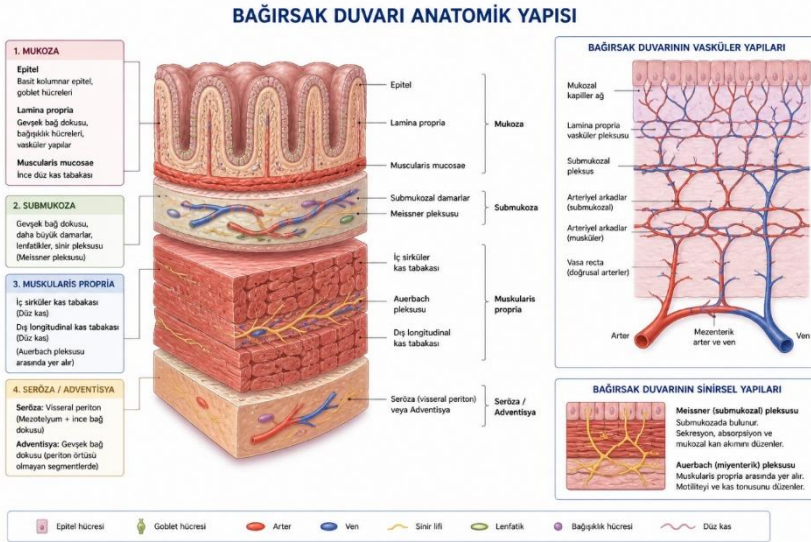
Lenfatik drenaj, arteriyel yapılar boyunca ilerlemekte ve malign hastalıklarda yeterli lenf nodu diseksiyonu sağlanmasını gerekli kılmaktadır. Bu nedenle kolon cerrahisinde komplet mezokolik eksizyon (CME) ve rektum cerrahisinde total mezorektal eksizyon (TME) teknikleri standart hale gelmiştir (Hohenberger, Weber, Matzel, Papadopoulos, & Merkel, 2009).

2.4 Bağırsak Motilitesi ve Sinirsel Kontrol

Bağırsak motilitesi, enterik sinir sistemi (ENS) tarafından düzenlenmektedir. ENS, iki ana pleksustan oluşmaktadır:

- Auerbach (miyenterik) pleksusu: Motiliteyi düzenlemektedir.
- Meissner (submukozal) pleksusu: Sekresyon ve lokal kan akımını kontrol etmektedir.

Ayrıca sempatik ve parasempatik sinir sistemi de bağırsak fonksiyonlarını modüle etmektedir. Cerrahi sırasında bu yapıların korunması, postoperatif bağırsak fonksiyonlarının hızlı geri dönüşü açısından önemlidir. (Furness, 2006). Bağırsak duvarının anatomik yapısı, vasküler ve sinirsel organizasyonu şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Bağırsak duvarının anatomik yapısı, vasküler ve sinirsel organizasyonu.

Not: Bu görsel yazar tarafından yapay zekâ destekli araçlar kullanılarak hazırlanmış olup yalnızca eğitsel ve şematik amaçlıdır.

2.5 Anastomoz İyileşmesinin Fizyolojisi

Bağırsak anastomozunun iyileşmesi kompleks bir biyolojik süreç olup üç fazda gerçekleşmektedir:

2.5.1 İnflamatuar Faz (0–4 gün)

Bu fazda inflammatuar hücre infiltrasyonu ve kollajen yıkımı ön plandadır. Anastomozun mekanik dayanıklılığı bu dönemde en düşüktür (Hunt, 1980).

2.5.2 Proliferatif Faz (4–14 gün)

Fibroblast proliferasyonu ve yeni kollajen sentezi bu süreçte artmaktadır. Anjiyogenez ve granülasyon dokusu oluşumu gözlenmeye başlanmaktadır. (Schäfer, Maurer, & Büchler, 1998).

2.5.3 Remodeling Fazı (>14 gün)

Bu aşamada kollajen organizasyonu ve doku gücünde artış meydana gelmektedir. Anastomoz hattı zamanla normal dokuya benzer özellikler kazanmaktadır. (Hunt, 1980).

2.6 Anastomoz Gücünü Etkileyen Faktörler

Anastomoz iyileşmesini ve dayanıklılığını etkileyen faktörler şunlardır:

- Doku perfüzyonu
- Oksijenizasyon
- Enfeksiyon varlığı
- Beslenme durumu (özellikle albümin düzeyi)
- Sistemik hastalıklar

Yetersiz perfüzyon ve hipoksi, kollajen sentezini bozarak anastomoz kaçığı riskini arttırmaktadır (Jafari et al., 2015; McDermott et al., 2015).

2.7 Cerrahi Önemi

Cerrahi anatomi ve fizyolojinin iyi anlaşılması, güvenli rezeksiyon ve başarılı anastomoz için temel gerekliliktir. Özellikle:

- Submukozal appozisyonun sağlanması
- Vasküler yapıların korunması
- Gerilimsiz anastomoz oluşturulması cerrahi başarının anahtar unsurlarındandır. (Thornton & Barbul, 1997; Schäfer, Maurer, & Büchler, 1998).

3. BAĞIRSAK REZEKSİYON TEKNİKLERİ

Bağırsak rezeksiyonu, patolojik segmentin cerrahi olarak çıkarılması ve intestinal sürekliliğin yeniden sağlanmasını içeren sıklıkla uygulanan temel bir işlemdir. Rezeksiyonun başarısı yalnızca hastalıklı segmentin eksizyonuna değil, aynı zamanda cerrahi anatominin doğru değerlendirilmesine, uygun teknik seçimine ve doku bütünlüğünün korunmasına bağlıdır (Bruce et al., 2001; Kirchhoff et al., 2010).

3.1 Preoperatif Değerlendirme ve Planlama

Bağırsak rezeksiyonu öncesinde hastanın kapsamlı değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme; hastanın genel durumu, ek hastalıkları, beslenme düzeyi ve hastalığın yaygınlığını içermelidir. Özellikle malign hastalıklarda, görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve endoskopi) rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır. (Kirchhoff et al., 2010; Rahbari et al., 2010).

Hipoalbuminemi, sepsis ve ileri yaş gibi faktörler postoperatif komplikasyon riskini artırmakta olup cerrahi planlama sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. (McDermott et al., 2015).

3.2 Rezeksiyonun Temel Cerrahi Prensipleri

Bağırsak rezeksiyonunda aşağıdaki temel prensipler gözetilmelidir:

- Adekuat rezeksiyon (negatif cerrahi sınır) sağlanmalıdır
- Yeterli vaskülarizasyon korunmalıdır
- Mezenterik yapıların dikkatli diseksiyonu yapılmalıdır
- Gerilimsiz anastomoz için yeterli mobilizasyon sağlanmalıdır
- Dokuya minimal travma uygulanmalıdır

Bu prensiplere uyulmaması, özellikle anastomoz kaçağı riskini artırmaktadır (Bruce et al., 2001; Jafari et al., 2015).

3.3 Açık (Konvansiyonel) Rezeksiyon Teknikleri

Açık cerrahi, özellikle komplike ve acil vakalarda halen önemli bir yer tutmaktadır. Geniş cerrahi ekspozisyon sağlaması, kompleks anatomik yapılarda güvenli diseksiyona olanak tanımaktadır.

Avantajları:

- Geniş görüş alanı
- Kompleks vakalarda güvenli yaklaşım

- Acil durumlarda hızlı müdahale

Dezavantajları:

- Daha fazla postoperatif ağrı
- Uzamış hastanede kalış süresi

Açık cerrahi, özellikle perforasyon, yaygın peritonit ve hemodinamik instabil hastalarda tercih edilmektedir (Kirchhoff et al., 2010).

3.4 Laparoskopik Rezeksiyon Teknikleri

Minimal invaziv cerrahinin gelişimi ile laparoskopik bağırsak rezeksiyonları yaygınlaşmıştır. Bu teknikte trokar yerleşimi sonrası mezenterik diseksiyon ve vasküler kontrol sağlanarak rezeksiyon gerçekleştirilmektedir.

Cerrahi Aşamalar:

1. Trokar yerleşimi ve eksplorasyon
2. Mezenter diseksiyonu
3. Vasküler yapıların ligasyonu
4. Bağırsak segmentinin rezeksiyonu
5. Anastomozun oluşturulması

Avantajları:

- Daha az postoperatif ağrı
- Daha hızlı mobilizasyon
- Daha kısa hastanede kalış

Randomize kontrollü çalışmalar, laparoskopik cerrahinin onkolojik sonuçlarının açık cerrahi ile benzer olduğunu göstermektedir. (Bonjer et al., 2015).

3.5 Robotik Rezeksiyon Teknikleri

Robotik cerrahi, özellikle pelvik diseksiyonun zor olduğu rektal cerrahide, kompleks batın ön duvarı onarımlarında, özefagus ve hepatopankreatobilier ameliyatlarda avantaj sağlamaktadır. Üç boyutlu görüntüleme ve artiküle enstrümanlar sayesinde daha hassas diseksiyon yapılabilmektedir.

Avantajları:

- Üstün görselleştirme
- Hassas hareket kabiliyeti

- Ergonomik çalışma
- Etkin diseksiyon

Dezavantajları:

- Yüksek maliyet
- Uzun öğrenme eğrisi

Robotik yaklaşımın özellikle dar pelvik alanda cerrahi konforu artırdığı bildirilmektedir (Bonjer et al., 2015).

3.6 Mezenterik Diseksiyon ve Vasküler Kontrol

Mezenter diseksiyonu, rezeksiyonun kritik aşamalarından biridir. Bu aşamada arteriyel ve venöz yapıların dikkatli şekilde ortaya konulması ve kontrol altına alınması gerekmektedir.

Kolon cerrahisinde iki önemli yaklaşım bulunmaktadır:

- High tie (yüksek ligasyon): Daha geniş lenf nodu diseksiyonuna olanak sağlamaktadır.
- Low tie (düşük ligasyon): Daha iyi perfüzyon korunumu sağlamaktadır.

Bu yaklaşımın seçimi, hastalığın evresi ve hastanın klinik durumuna göre yapılmaktadır. (Rahbari et al., 2010).

3.7 Rezeksiyon Sınırları

Benign Hastalıklarda:

- Sağlıklı dokuya kadar sınırlı rezeksiyon

Malign Hastalıklarda:

- Yeterli proksimal ve distal cerrahi sınır
- Lenf nodu diseksiyonu

Onkolojik prensiplere uyulması, lokal nüks ve sağkalım açısından kritik öneme sahiptir (Rahbari et al., 2010).

3.8 Acil Durumlarda Rezeksiyon

Acil cerrahi gerektiren durumlarda rezeksiyon yaklaşımı farklılık göstermektedir.

Endikasyonlar:

- Bağırsak perforasyonu (travmatik ve/veya nontravmatik)

- Mezenter iskemi
- Strangölasyon

Cerrahi Seçenekler:

- Rezeksiyon + primer anastomoz
- Rezeksiyon + stoma (ileostomi ve/veya kolostomi)

Hemodinamik instabil hastalarda primer anastomozdan kaçınılması önerilmektedir (Bruce et al., 2001).

3.9 Onkolojik Rezeksiyon İlkeleri

Malign hastalıklarda aşağıdaki prensipler uygulanmalıdır:

- En bloc rezeksiyon
- Lenfatik drenaj yollarının çıkarılması
- Komplet mezokolik eksizyon (CME)
- Total mezorektal eksizyon (TME)

Bu teknikler uzun dönem sağkalımı artırmaktadır (Hohenberger et al., 2009).

3.10 İntraoperatif Değerlendirme

Rezeksiyon sonrası anastomoz öncesinde bağırsak segmentinin canlılığı değerlendirilmektedir:

- Renk
- Peristaltizm
- Kapiller dolu
- Kanama

Ayrıca günümüzde intraoperatif indosiyanin yeşili (ICG) gibi tekniklerle perfüzyon değerlendirmesi yapılabilmektedir (Jafari et al., 2015).

3.11 Komplikasyonların Önlenmesi

Rezeksiyon sırasında komplikasyonları azaltmak için:

- Minimal doku travması
- Etkili hemostaz
- Aseptik teknik
- Yeterli mobilizasyon gerekmektedir.

Bu faktörler anastomoz kaçağı riskini azaltmaktadır. (McDermott et al., 2015; Jafari et al., 2015).

3.12 Sonuç

Bağırsak rezeksiyon teknikleri, cerrahi pratiğin önemli bileşenlerinden biridir. Başarılı sonuçlar; doğru cerrahi teknik, uygun hasta seçimi ve yeterli anatomik-fizyolojik bilgi ile mümkündür. Minimal invaziv cerrahi ve ileri görüntüleme teknikleri, günümüzde bu süreci daha güvenli hale getirmektedir.

4.1 ANASTOMOZUN TEMEL PRENSİPLERİ

Bağırsak anastomozunun başarısı, cerrahi teknik kadar temel prensiplere uyum ile yakından ilişkilidir. Anastomoz hattının mekanik bütünlüğü ve biyolojik iyileşmesi, doku perfüzyonu, cerrahi teknik, sistemik faktörler ve lokal çevresel koşulların etkileşimi sonucunda sağlanmaktadır (Bruce et al., 2001; Kirchhoff et al., 2010). Bu nedenle anastomoz oluşturulurken belirli temel cerrahi prensiplere titizlikle uyulması gerekmektedir.

4.1.1 Yeterli Vaskülarizasyonun Sağlanması

Anastomoz hattında yeterli kanlanma, iyileşmenin en önemli belirleyicisidir. Yetersiz perfüzyon; doku hipoksisine, kollajen sentezinde azalmaya ve sonuç olarak anastomoz kaçağına yol açabilmektedir. (Jafari et al., 2015).

Cerrah, intraoperatif olarak bağırsak segmentinin canlılığını aşağıdaki kriterlerle değerlendirmelidir:

- Doku rengi
- Kapiller dolum
- Peristaltik aktivite
- Arteriyel pulsasyon

Son yıllarda indosiyanin yeşili (ICG) floresan anjiyografi ile objektif perfüzyon değerlendirmesi yapılabilmekte ve bu yöntemin anastomoz güvenliğini artırabileceği gösterilmektedir. (Jafari et al., 2015; Ris et al., 2018).

4.1.2 Gerilimsiz Anastomoz Oluşturulması

Anastomoz hattında gerilim bulunması, mikrovasküler dolaşımı bozarak iskemiye neden olmakta ve kaçak riskini artırmaktadır. Bu nedenle:

- Yeterli bağırsak mobilizasyonu sağlanmalı
- Mezenterik kısıtlılık giderilmeli
- Gerektiğinde serbestleştirme manevraları uygulanmalıdır

Gerilimsiz anastomoz, cerrahi başarının temel unsurlarından biridir. (Bruce et al., 2001).

4.1.3 Doğru Doku Appozisyonu

Anastomoz sırasında bağırsak duvar katmanlarının doğru şekilde karşılaştırılması gerekmektedir. Özellikle submukozal katmanların appozisyonu, anastomozun mekanik dayanıklılığını belirleyen önemli faktördür (Thornton & Barbul, 1997).

Aşırı sıkı sütürler doku nekrozuna yol açabilirken, gevşek sütürler anastomoz hattında sızıntıya neden olabilmektedir.

4.1.4 Minimal Doku Travması

Cerrahi manipülasyon sırasında dokuya verilen hasar, anastomoz iyileşmesini olumsuz etkileyebilmektedir. Travmanın azaltılması için:

- Minimal doku manipülasyonu
- Uygun cerrahi ekipman kullanımı
- Aşırı elektrokoter ve enerji cihazı kullanımından kaçınılması gerekmektedir. (Kirchhoff et al., 2010).

4.1.5 Yeterli Hemostazın Sağlanması

Anastomoz hattında hematoma oluşumu, enfeksiyon riskini kolaylaştırmakta ve iyileşmeyi geciktirmektedir. Bu nedenle dikkatli hemostaz sağlanmalıdır. Ancak aşırı koagülasyon da doku nekrozuna neden olabileceğinden dengeli yaklaşım önemlidir (Kirchhoff et al., 2010).

4.1.6 Lüминаl Açıklığın Korunması

Anastomoz sırasında bağırsak lümeninin daraltılmaması önemlidir. Lüминаl daralma, postoperatif dönemde stenoz gelişimine yol açabilmektedir. Özellikle küçük çaplı bağırsaklarda ve çift katlı anastomozlarda bu risk daha belirgindir (Yamamoto & Keighley, 1999).

4.1.7 Enfeksiyon ve Kontaminasyonun Kontrolü

Kontamine cerrahi sahalarda anastomoz başarısı azalmaktadır. İntraoperatif kontaminasyonun azaltılması ve uygun antibiyotik profilaksisi, enfeksiyon riskini düşürerek anastomoz iyileşmesini desteklemektedir. (Bruce et al., 2001).

4.1.8 Uygun Sütür Materyali ve Teknik Seçimi

Sütür materyali seçimi anastomoz güvenliği açısından önemlidir:

Tek katlı ve çift katlı teknikler arasında belirgin üstünlük bulunmamakla birlikte, uygun teknik seçimi cerrahın deneyimine bağlıdır (Scher, 1997).

4.1.9 Sistemik Faktörlerin Optimizasyonu

Anastomoz iyileşmesi yalnızca lokal faktörlere bağlı değildir. Sistemik faktörler de önemli rol oynamaktadır:

- Beslenme durumu (albümin düzeyi)
- Oksijenizasyon
- Ek hastalıklar

Malnütrisyon ve hipoksi, kollajen sentezini bozarak iyileşmeyi geciktirmektedir. (McDermott et al., 2015).

4.1.10 Koruyucu Önlemler

Yüksek riskli hastalarda anastomoz güvenliğini artırmak için:

- Koruyucu stoma
- Perfüzyon değerlendirme yöntemleri
- Kaçak testleri uygulanabilmektedir. (Ris et al., 2018).

4.1.11 Klinik Önemi

Anastomoz tekniğinin temel prensiplerine uyulmaması, anastomoz kaçağı başta olmak üzere ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle cerrahın teknik becerisi kadar bu prensiplere hakimiyeti de kritik öneme sahiptir (Bruce et al., 2001; Kirchhoff et al., 2010).

4.1.12 Sonuç

Bağırsak anastomozunun başarısı, temel cerrahi prensiplerin doğru uygulanmasına bağlıdır. Yeterli vaskülarizasyon, gerilimsiz anastomoz, uygun doku appozisyonu ve sistemik faktörlerin optimizasyonu, komplikasyon riskini azaltarak cerrahi başarıyı artırmaktadır.

4.2 ANASTOMOZ TİPLERİ VE TEKNİKLERİ

Bağırsak anastomozu, rezeksiyon sonrası intestinal sürekliliğin yeniden sağlanmasını amaçlayan temel cerrahi işlemdir. Anastomoz tipinin ve tekniğinin seçimi; bağırsak segmentlerinin çapı, lokalizasyonu, perfüzyon durumu, kontaminasyon düzeyi ve cerrahın deneyimi gibi birçok faktöre bağlıdır (Bruce

et al., 2001; Kirchhoff et al., 2010). Uygun teknik seçimi, anastomoz kaçağı ve stenoz gibi komplikasyonların önlenmesinde kritik rol oynamaktadır (Trencheva et al., 2013).

4.2.1 Anastomoz Tipleri

4.2.1.1 Uç Uca (End-to-End) Anastomoz

Uç uca anastomoz, iki bağırsak segmentinin karşılıklı uçlarının birleştirilmesi ile oluşturulmakta ve fizyolojik açıdan en uygun anastomoz tipi olarak kabul edilmektedir. (Bruce et al., 2001).

Avantajları:

- Doğal bağırsak pasajının korunması
- Anatomik süreklilik

Dezavantajları:

- Çap uyumsuzluğunda teknik zorluk
- Anastomoz hattında daralma riski

4.2.1.2 Uç Yan (End-to-Side) Anastomoz

Bu teknikte proksimal bağırsak segmenti distal segmentin yan yüzüne anastomoz edilmektedir. Özellikle çap farklılıklarının olduğu durumlarda tercih edilmektedir.

Avantajları:

- Gerilimin azaltılması
- Çap uyumsuzluğunda kolay uygulanabilirlik

Dezavantajları:

- Teknik olarak daha kompleksir
- Fonksiyonel adaptasyon gerektirebilmektedir

4.2.1.3 Yan Yana (Side-to-Side) Anastomoz

Yan yana anastomoz, iki bağırsak segmentinin lateral yüzlerinin birleştirilmesi ile oluşturulmaktadır. Günümüzde özellikle stapler kullanımı ile yaygın olarak uygulanmaktadır (Yamamoto & Keighley, 1999).

Avantajları:

- Geniş lümen

- Düşük stenoz riski
- Teknik kolaylık

Dezavantajları:

- Kör uç oluşumu riski
- Fonksiyonel değişiklikler

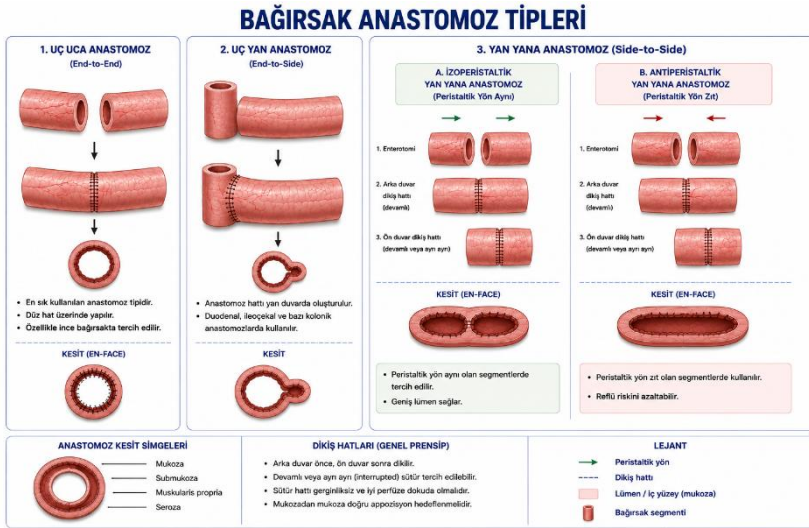
Bu teknik, “fonksiyonel uç uca anastomoz” olarak da adlandırılmaktadır.

4.2.1.4 İzoperistaltik ve Antiperistaltik Anastomozlar

Bağırsak segmentlerinin peristaltik yönüne göre anastomozlar ikiye ayrılmaktadır:

- İzoperistaltik anastomoz: Peristaltik yön aynıdır
- Antiperistaltik anastomoz: Peristaltik yön zıttır

İzoperistaltik anastomozlar genellikle daha fizyolojik kabul edilmekle birlikte, bazı cerrahi durumlarda antiperistaltik anastomoz tercih edilebilmektedir. (Holubar et al., 2009). Bağırsak anastomoz tiplerinin şematik gösterimi şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 2. Bağırsak anastomoz tiplerinin şematik gösterimi.

Not: Bu görsel yazar tarafından yapay zekâ destekli araçlar kullanılarak hazırlanmış olup yalnızca eğitsel ve şematik amaçlıdır.

4.2.2 Anastomoz Teknikleri

4.2.2.1 Elle Yapılan (Hand-sewn) Anastomoz

Elle yapılan anastomozlar klasik cerrahi yöntem olup cerrahın deneyimine bağlı olarak uygulanmaktadır:

a. Tek Katlı Anastomoz

- Submukozal katmanı içeren sütürler
- Daha az doku travması
- Daha hızlı uygulama

b. Çift Katlı Anastomoz

- İç kat: mukozal/submukozal
- Dış kat: seromusküler

Çift katlı teknik daha güvenli kabul edilmekte ancak doğru olarak uygulanmaması durumunda lümen daralması riski taşımaktadır. (Thornton & Barbul, 1997).

4.2.2.2 Sütür Teknikleri

- Devamlı sütür: Hızlı uygulanmakta, homojen basınç sağlamaktadır.
- Tek tek (interrupted) sütür: Daha güvenli kabul edilmekte, ancak zaman almaktadır.
- Gambee sütürü: Mukozal eversiyonu azaltmaktadır.
- Connell sütürü: İntraluminal geçişli sütür tekniğidir.

Uygun sütür tekniği, anastomoz hattının stabilitesini doğrudan etkilemektedir. (Kirchhoff et al., 2010).

4.2.2.3 Mekanik (Stapler) Anastomoz

Stapler sistemleri, bağırsak anastomozlarının standart ve hızlı şekilde oluşturulmasını sağlamaktadır.

Stapler türleri:

- Lineer stapler
- Sirküler stapler

Avantajları:

- Daha kısa ameliyat süresi

- Standardizasyon
- Derin pelviste teknik kolaylık

Dezavantajları:

- Maliyet
- Teknik bağımlılık

Stapler ve elle yapılan anastomozlar arasında klinik sonuçlar açısından belirgin fark olmadığı gösterilmiştir (Scher, 1997).

4.2.2.4 Fonksiyonel End-to-End Anastomoz

Bu teknik, yan yana stapler anastomozunun modifiye edilmiş bir formudur. Geniş lümen oluşturmaya ve düşük stenoz oranı nedeniyle özellikle ince bağırsak cerrahisinde tercih edilmektedir (Yamamoto & Keighley, 1999). Bağırsak anastomoz teknikleri tablo 1’de karşılaştırılmıştır.

4.2.3 Teknik Seçimi Etkileyen Faktörler

Anastomoz tipi ve tekniği seçilirken aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Bağırsak çapı
- Lokalizasyon
- Perfüzyon
- Gerilim durumu
- Kontaminasyon varlığı
- Cerrahin deneyimi

Yan yana anastomozlar geniş lümen avantajı nedeniyle stenoz riskini azaltmaktadır (Yamamoto & Keighley, 1999).

Özellik	Uç Uca (End-to-End)	Uç Yan (End-to-Side)	Yan Yana (Side-to-Side)	Elle (Hand-sewn)	Stapler (Mekanik)
Tanım	İki bağırsak ucunun karşılıklı birleştirilmesi	Proksimal segmentin distal segmentin yanına anastomozu	İki segmentin lateral yüzlerinin birleştirilmesi	Sütür manuel anastomoz	ile Stapler cihazları ile yapılan anastomoz
Fizyolojik Uygunluk	Yüksek (en fizyolojik)	Orta	Orta	Yüksek	Yüksek
Teknik Zorluk	Orta	Yüksek	Düşük	Operatöre bağımlı	Düşük
Çap Uyumsuzluğunda Kullanım	Zor	Avantajlı	Avantajlı	Uygulanabilir	Uygulanabilir
Lümen Genişliği	Orta	Orta	Geniş	Değişken	Geniş
Stenoz Riski	Orta	Düşük-Orta	Düşük	Teknik bağımlı	Düşük
Kaçak Riski	Orta	Orta	Düşük	Operatöre bağlı	Benzer
Operasyon Süresi	Orta	Uzun	Kısa	Uzun	Kısa
Standartizasyon	Düşük	Düşük	Orta	Düşük	Yüksek
Maliyet	Düşük	Düşük	Orta	Düşük	Yüksek
Avantajlar	Anatomik süreklilik	Gerilim azaltır	Geniş lümen, düşük stenoz	Esnek teknik	Hızlı, standart
Dezavantajlar	Çap farkında zor	Teknik karmaşık	Kör uç oluşabilir	Deneyim gerektirir	Maliyet

Tablo 1. Bağırsak anastomoz tekniklerinin karşılaştırılması

Anastomoz tekniğinin seçimi; bağırsak segmentlerinin çapı, perfüzyon durumu, gerilim, kontaminasyon derecesi ve cerrahın deneyimine bağlıdır. Yan yana (side-to-side) anastomozlar geniş lümen avantajı nedeniyle stenoz riskini azaltırken, stapler kullanımı ameliyat süresini kısaltmakta ve standardizasyon sağlamaktadır.

4.2.4 Klinik Önemi

Anastomoz tipi ve tekniği, postoperatif sonuçları doğrudan etkilemektedir. Uygun teknik seçimi, özellikle anastomoz kaçağı ve stenoz gibi komplikasyonların önlenmesinde kritik rol oynamaktadır. (Trencheva et al., 2013).

4.2.5 Sonuç

Bağırsak anastomoz tipleri ve teknikleri, cerrahi pratiğin temel bileşenlerindendir. Her tekniğin avantaj ve dezavantajları bulunmakta olup, cerrahi karar hastaya özgü faktörler, cerrahi deneyim ve intraoperatif bulgular doğrultusunda verilmelidir. Modern cerrahi teknikler ve stapler sistemleri, anastomoz güvenliğini artırmakla birlikte cerrahın deneyimi belirleyici olmaya devam etmektedir.

5.ANASTOMOZ KOMPLİKASYONLARI

Bağırsak anastomozu sonrası gelişen komplikasyonlar, gastrointestinal cerrahinin en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu komplikasyonlar arasında en sık ve klinik açıdan en ciddi olanı anastomoz kaçağı olmakla birlikte; anastomoz stenozu, kanama, intraabdominal apse ve fistül oluşumu da önemli sorunlar arasında yer almaktadır. (Bruce et al., 2001; Kirchhoff et al., 2010). Bu komplikasyonların erken tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi, hasta prognozunu belirleyen temel faktörlerdendir.

5.1 Anastomoz Kaçağı

5.1.1 Tanım ve Klinik Önemi

Anastomoz kaçağı, anastomoz hattından intraluminal içeriğin çevre dokulara veya peritoneal boşluğa sızması olarak tanımlanmaktadır. (Rahbari et al., 2010). Bu durum; sepsis, çoklu organ yetmezliği, uzamış hastane yatışı ve artmış mortalite ile ilişkilidir (Kirchhoff et al., 2010). Ayrıca özellikle kolorektal kanser cerrahisinde, uzun dönem onkolojik sonuçları da olumsuz etkileyebilmektedir (Trencheva et al., 2013).

5.2 Anastomoz Kaçağı Risk Faktörleri

Anastomoz kaçağı gelişiminde çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler genel olarak hastaya ait, hastalığın durumuna ve cerrahi tekniğin başarısına göre sınıflandırılmaktadır:

5.2.1 Hasta ile İlgili Faktörler

- İleri yaş
- Malnütrisyon (düşük albümin düzeyi)
- Diabetes mellitus
- Sigara kullanımı
- Obezite
- Steroid ve immünsüpresif tedavi

Bu faktörlerin kollajen sentezini bozarak iyileşmeyi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (McDermott et al., 2015).

5.2.2 Hastalığa Bağlı Faktörler

- Sepsis veya peritonit varlığı
- Tümör lokalizasyonu (özellikle düşük rektum)
- Önceden radyoterapi uygulanmış olması

Alt bölge yerleşimli rektal anastomozların kaçak riski daha yüksektir. (Hüser et al., 2008).

5.2.3 Cerrahi Faktörler

- Yetersiz vaskülarizasyon
- Gerilimli anastomoz
- Teknik hatalar
- Uzun ameliyat süresi
- İntraoperatif kontaminasyon

Cerrahi teknikle ilişkili faktörler, anastomoz kaçağının önlenabilir nedenleri arasında yer almaktadır (Bruce et al., 2001).

5.3 Anastomoz Kaçağının Tanısı

Anastomoz kaçağının erken tanısı, mortalitenin azaltılması açısından kritik öneme sahiptir.

5.3.1 Klinik Bulgular

- Ateş
- Taşikardi
- Karın ağrısı
- Peritonit bulguları
- Sepsis

5.3.2 Laboratuvar Bulguları

- CRP yüksekliği
- Prokalsitonin artışı
- Lökositoz

CRP düzeylerinin erken dönemde yükselmesi, kaçak için önemli bir belirteçtir (Warschkow et al., 2012).

5.3.3 Görüntüleme Yöntemleri

- Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT): En sık kullanılan yöntemdir. Apse, batin içi serbest hava ve kontrast madde ekstralüminasyonu gibi bulguların saptanmasında altın standarttır (Rahbari et al., 2010).

5.4 Anastomoz Kaçağı Tedavi Yaklaşımı

Tedavi, hastanın klinik durumuna ve kaçağın derecesine göre değişmektedir.

5.4.1 Konservatif Tedavi

- Geniş spektrumlu antibiyotik
- Yakın klinik takip
- Sıvı-elektrolit desteği
- Medikal olarak gastrointestinal sekresyonlarını azaltılması (somatostatin analoglarının kullanılması)

Stabil hastalarda uygulanabilmektedir.

5.4.2 Girişimsel Tedavi

- Perkütan drenaj
- Endoskopik vakum tedavisi (Endo-SPONGE)
- Stent uygulamaları

Minimal invaziv yöntemler seçilmiş hastalarda etkili olabilmektedir. (Weidenhagen et al., 2008).

5.4.3 Cerrahi Tedavi

- Anastomozun revizyonu
- Anastomozun kapatılması
- Anastomoz kaçağının proksimal bölgesinden stoma açılması

Hemodinamik instabil hastalarda acil cerrahi gerekmektedir. (Rahbari et al., 2010).

5.5 Anastomoz Stenoza

Anastomoz hattında daralma sonucu gelişir ve genellikle geç dönemde ortaya çıkmaktadır.

Klinik Bulgular:

- Obstrüksiyon
- Konstipasyon
- Karın ağrısı

Tedavi:

- Endoskopik dilatasyon (balon, buji vs.)
- Cerrahi revizyon

Stenoz genellikle teknik faktörlere bağlıdır. (Bruce et al., 2001).

5.6 Anastomoz Kanaması

Erken postoperatif dönemde görülebilmektedir.

Klinik Bulgular:

- Hematokezya/melena
- Hemodinamik instabilite

Tedavi:

- Endoskopik hemostaz
- Gereklik halinde cerrahi müdahale

5.7 İntraabdominal Apse ve Fistül

Anastomoz kaçağına bağlı olarak gelişebilmektedir.

Tedavi:

- Antibiyotik
- Perkütan drenaj
- Cerrahi müdahale

Anastomoz kaçağı: tanım, patofizyoloji, risk faktörleri, klinik bulgular, sınıflama, tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımı şekil 3 'te gösterilmiştir.

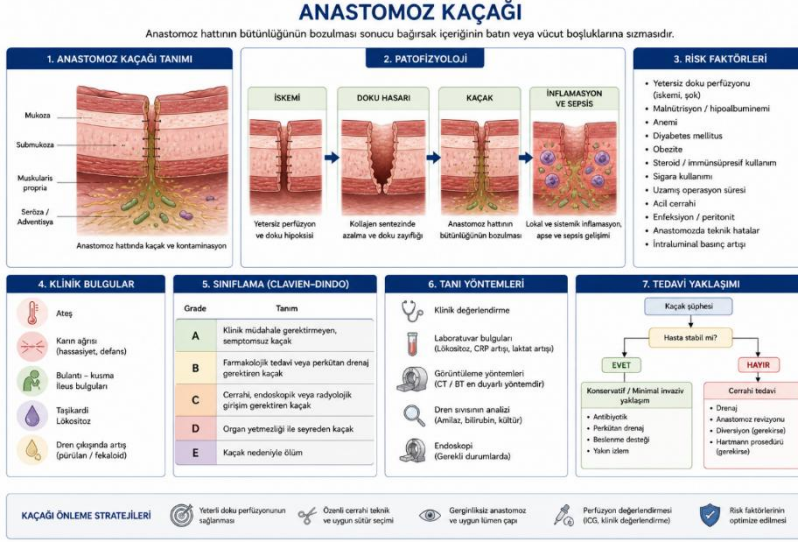
5.8 Komplikasyonların Önlenmesi

Komplikasyonların önlenmesinde:

- Uygun cerrahi teknik
- Yeterli perfüzyon
- Gerilimsiz anastomoz

• Koriyucu stoma 6nemli rol oynamaktadır (Bruce et al., 2001; Kirchoff et al., 2010).

İntraoperatif perfüzyonun değeriendirilmesi, kaçak oranlarını azaltmada umut verici bir yöntem olarak kullanılmaktadır. (Jafari et al., 2015). Şekil 4'te bağırsak rezeksiyonu sonrasında anastomoz yapılması veya stoma tercih edilmesine yönelik cerrahi karar algoritması gösterilmektedir. Algoritma; hasta faktörleri, intraoperatif değeriendirme, anastomoz tipi seçimi, koriyucu stoma gereksinimi ve postoperatif izlem basamaklarını özetlemektedir.



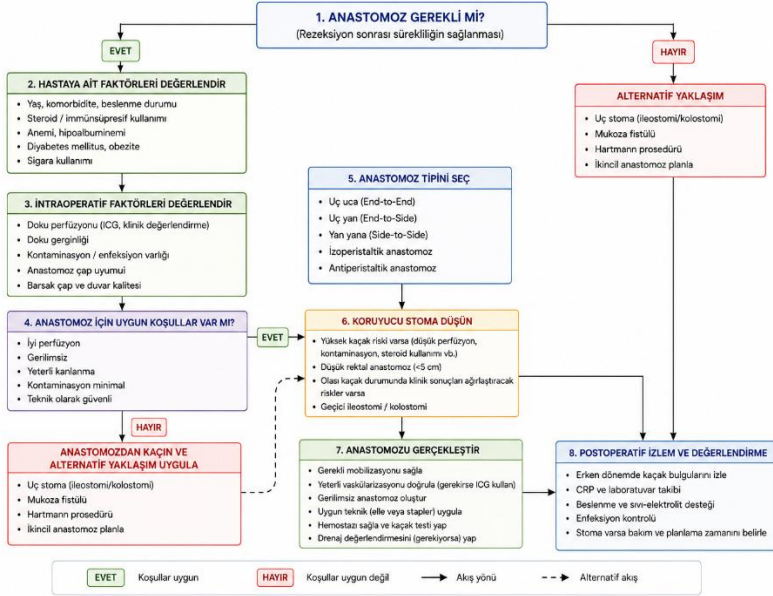
Şekil 3. Anastomoz kaçığı: tanım, patofizyoloji, risk faktörleri, klinik bulgular, sınıflama, tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımı.

Not: Bu görsel yazar tarafından yapay zekâ destekli araçlar kullanılarak hazırlanmış olup yalnızca eğitsel ve şematik amaçlıdır.

5.9 Sonuç

Anastomoz komplikasyonları, özellikle anastomoz kaçığı, cerrahi pratiğin en ciddi sorunları arasında yer almaktadır. Risk faktörlerinin doğru değeriendirilmesi, erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımı, hasta prognozunu belirleyen temel unsurlardır. Günümüzde minimal invaziv teknikler ve ileri görüntüleme yöntemleri, komplikasyonların azaltılmasında önemli katkı sağlamaktadır.

BAĞIRSAK ANASTOMOZU KARAR ALGORİTMASI



Şekil 4. Bağırsak anastomozu yapılması veya stoma tercihinine yönelik cerrahi karar algoritması.

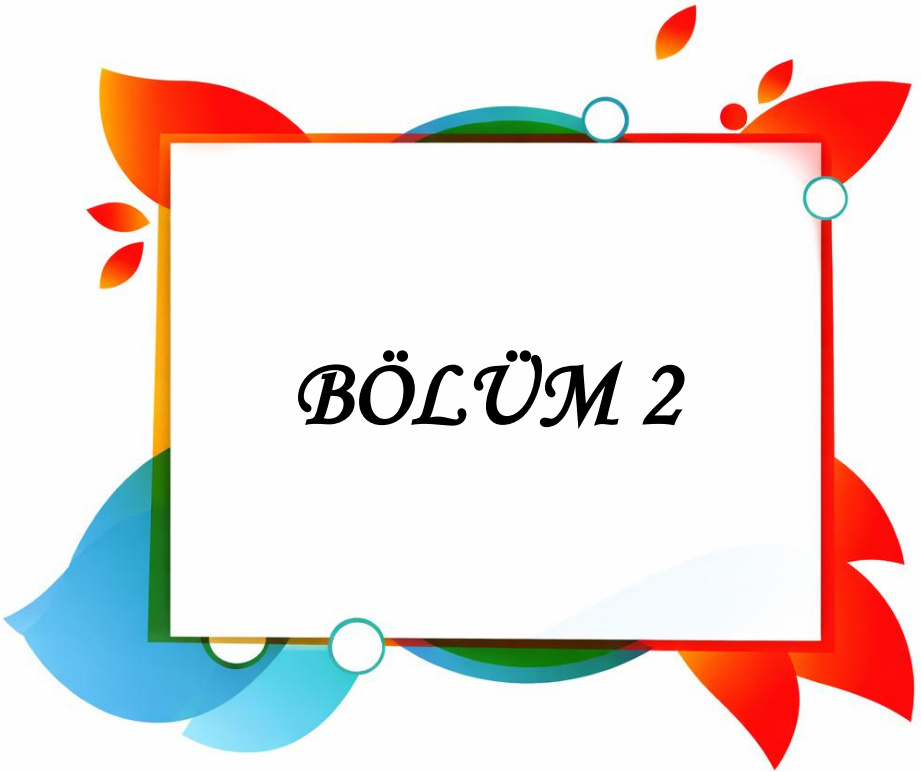
Not: Bu görsel yazar tarafından yapay zekâ destekli araçlar kullanılarak hazırlanmış olup yalnızca eğitsel ve şematik amaçlıdır.

Bağırsak rezeksiyonu ve anastomozu, yalnızca hastalıklı bağırsak segmentinin cerrahi olarak çıkarılması ve iki bağırsak segmentinin teknik olarak birleştirilmesinden ibaret değildir; başarılı bir anastomoz, cerrahi anatomi bilgisi, doku biyolojisi, uygun hasta seçimi ve titiz cerrahi uygulamanın birleşiminden doğan bir süreçtir. Günümüzde gelişmiş stapler sistemleri, minimal invaziv yaklaşımlar ve intraoperatif perfüzyon değerlendirme yöntemleri cerraha önemli avantajlar sağlasa da anastomoz güvenliğinin temelini hâlâ yeterli kanlanma, gerilimsiz yapı, doğru doku appozisyonu ve cerrahi prensiplere bağlılık oluşturmaktadır. Sonuç olarak, başarılı bir anastomozun sırrı kullanılan teknolojiden çok, doğru cerrahi karar verme ve temel prensiplerden ödün vermeyen cerrahi yaklaşımda yatmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Bonjer, H. J., Deijen, C. L., Abis, G. A., Cuesta, M. A., van der Pas, M. H. G. M., de Lange-de Klerk, E. S. M., ... COLOR II Study Group. (2015). A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *The Lancet Oncology*, 16(8), 908–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00004-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00004-3)
- Bruce, J., Krukowski, Z. H., Al-Khairy, G., Russell, E. M., & Park, K. G. M. (2001). Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery*, 88(9), 1157–1168. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x>
- Furness, J. B. (2006). *The enteric nervous system*. Oxford, UK: Blackwell Publishing.
- Halsted, W. S. (1887). Circular suture of the intestine: An experimental study. *Johns Hopkins Hospital Reports*, 2, 1–46.
- Hohenberger, W., Weber, K., Matzel, K., Papadopoulos, T., & Merkel, S. (2009). Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation. *The Lancet Oncology*, 10(7), 683–692. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70154-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70154-5)
- Holubar, S. D., Wolff, B. G., & Poola, V. P. (2009). Intestinal anastomotic techniques. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 22(2), 79–88. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1223847>
- Hunt, T. K. (1980). Wound healing in gastrointestinal surgery. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 150(1), 1–12.
- Hüser, N., Michalski, C. W., Erkan, M., Schuster, T., Rosenberg, R., Kleeff, J., & Friess, H. (2008). Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *International Journal of Colorectal Disease*, 23(10), 909–917. <https://doi.org/10.1007/s00384-008-0525-1>
- Jafari, M. D., Wexner, S. D., Martz, J. E., McLemore, E. C., Margolin, D. A., Sherwinter, D. A., & Pigazzi, A. (2015). Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection using indocyanine green fluorescence angiography. *Annals of Surgery*, 262(5), 741–747. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001438>
- Kirchhoff, P., Clavien, P. A., & Hahnloser, D. (2010). Complications in colorectal surgery. *The Lancet*, 376(9746), 957–969. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60353-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60353-4)
- McDermott, F. D., Heeney, A., Kelly, M. E., Steele, R. J. C., Carlson, G. L., & Winter, D. C. (2015). Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Annals of Surgery*, 261(2), 254–267. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000759>

- Rahbari, N. N., Weitz, J., Hohenberger, W., Heald, R. J., Moran, B., Ulrich, A., ... Büchler, M. W. (2010). Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*, 147(3), 339–351. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.012>
- Ris, F., Liot, E., Buchs, N. C., Kraus, R., Iskandar, K., Belfontali, V., ... Morel, P. (2018). Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. *British Journal of Surgery*, 105(10), 1359–1367. <https://doi.org/10.1002/bjs.10858>
- Schäfer, M., Maurer, C. A., & Büchler, M. W. (1998). Strategies to prevent anastomotic leakage after colorectal resection. *Annals of Surgery*, 227(4), 482–490. <https://doi.org/10.1097/0000658-199804000-00004>
- Scher, K. S. (1997). Stapled versus hand-sewn intestinal anastomoses. *American Journal of Surgery*, 174(4), 368–372. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)00151-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)00151-2)
- Standring, S. (Ed.). (2016). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (41st ed.). London, UK: Elsevier.
- Thornton, F. J., & Barbul, A. (1997). Healing in the gastrointestinal tract. *Surgical Clinics of North America*, 77(3), 549–573. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70573-1](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70573-1)
- Trencheva, K., Morrissey, K. P., Wells, M., Mancuso, C. A., Lee, S. W., Sonoda, T., & Michelassi, F. (2013). Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection. *Annals of Surgery*, 257(1), 108–113. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318262a6cd>
- Warschkow, R., Beutner, U., Steffen, T., Müller, S. A., Schmied, B. M., Güller, U., & Tarantino, I. (2012). Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: A diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *International Journal of Colorectal Disease*, 27(7), 1405–1413. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1486-8>
- Weidenhagen, R., Gruetzner, K. U., Wiecken, T., Spelsberg, F., & Jauch, K. W. (2008). Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum. *Surgical Endoscopy*, 22(8), 1818–1825. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9888-9>
- Yamamoto, T., & Keighley, M. R. B. (1999). Stapled versus sutured anastomosis in the gastrointestinal tract. *Diseases of the Colon & Rectum*, 42(9), 1157–1164. <https://doi.org/10.1007/BF02238574>



BÖLÜM 2

Pankreasın Prekanseröz Kistik Tümörleri

Engin Baştürk¹

GİRİŞ

Kesitsel görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler, pankreas kistik lezyonlarının insidental olarak saptanma sıklığında belirgin bir artışa yol açmış olup, günümüzde abdominal görüntülemelerin yaklaşık %20'sinde bu lezyonlar tespit edilebilmektedir. Bu artan prevalans, pankreas kistlerini özellikle heterojen yapıları ve değişken malignite potansiyelleri nedeniyle önemli bir klinik sorun haline getirmiştir.

Pankreas kistik neoplazileri; seröz kistadenomlar gibi benign lezyonlardan, pankreatik duktal adenokarsinomun öncül lezyonları olarak kabul edilen müsinöz kistik neoplaziler (MCN) ve intraduktal papiller müsinöz neoplaziler (IPMN) gibi premalign oluşumlara kadar geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Klinik açıdan temel sorun, cerrahi rezeksiyon gerektiren lezyonlar ile güvenle izlenebilecek olguların doğru şekilde ayırt edilmesidir.

Mevcut tanı yöntemlerinde kaydedilen önemli gelişmelere rağmen, benign, premalign ve malign kistik lezyonların ayırımını tek başına yüksek doğrulukla sağlayabilen bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, görüntüleme bulguları, endoskopik değerlendirme, kist sıvısı analizi ve klinik risk faktörlerinin birlikte ele alındığı multidisipliner yaklaşım günümüzde temel yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Bu bölümde, pankreasın prekanseröz kistik tümörleri; sınıflandırma, tanısal değerlendirme ve güncel yönetim stratejeleri açısından klinik olarak anlamlı ve kanıta dayalı bir bakış açısıyla ele alınacaktır.

PANKREAS KİSTLERİ

Pankreas kistleri içi sıvı dolu keseler veya kitlesel lezyonlardır. Pankreas mide ve omurga arasında uzanan ince bir armut şeklinde yaklaşık 15-16 cm uzunluğunda bir bezdir. Pankreasın geniş ucuna baş, orta bölüm gövde ve dar uç kısmına da kuyruk denir. Pankreas sindirim enzimleri üretir ve gıdaların sindirimini sağlar. Ayrıca pankreas endokrin (adacık) hücreleri ile hormonlar üreterek, insülin gibi, vücutta kan şekeri düzeylerini kontrol eder.

¹ Genel Cerrahi Uzmanı, Tuzla Mercan Hastanesi, İstanbul Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0001-6787-8588

Pankreasın kistik neoplazileri abdominal görüntülemenin sık kullanımı nedeniyle giderek daha fazla tanınmaktadır. Abdominal kesit taramalarının %20'si kadarında rastlantısal asemptomatik pankreas kistlerinin saptadığı bildirilmiştir. Pankreas kistik neoplazilerinin doğru karakterizasyonu sadece cerrahi rezeksiyon gerektiren premalign lezyonları tanımak için değil, aynı zamanda yapısı gereği rezeksiyon gerektirmeyen birçok kistik lezyonların nonoperatif yönetimine olanak sağlaması için önemlidir. Güvenilir biyobelirteçler eksik olmasına rağmen, radyolojik, endoskopik, laboratuvar ve patolojik analiz de olmak üzere pankreas kistik neoplazilerini değerlendirmek için elimizde oldukça fazla tanı yöntemleri mevcuttur. Tıp literatüründe son zamanlarda özel gelişmeleri içeren bu lezyonların yönetimine disiplinler arası bir yaklaşım önerilmektedir(1).

Abdominal radyolojik görüntülemedeki teknolojik gelişmeler ile, rastlantısal pankreas kistik tümörleri, pankreas dışı nedenlerle yapılan bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinde hastaların % 20' sinde, tanısı konur. Bu lezyonların doğru yönetimi kritiktir [2-6].

AYIRICI TANI

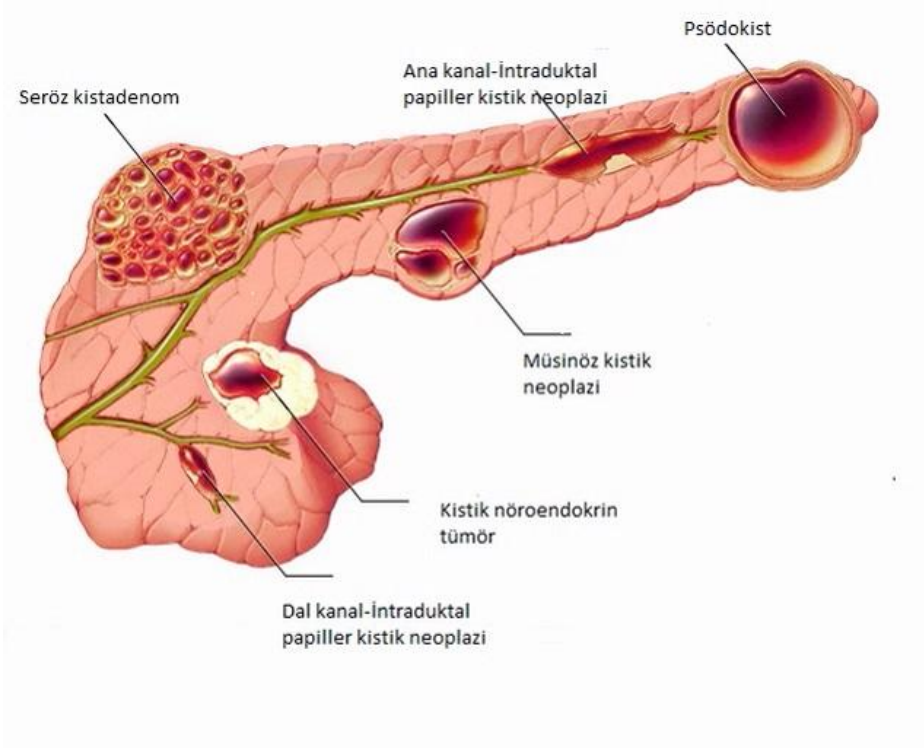
- (1) Benign seröz kistadenom
- (2) Müsinöz kistik neoplazm (MCN)
- (3) İntraduktal papiller musinöz neoplazm (BD-IPMN)

MCN, Ana kanal IPMN (MD-IPMN), veya miks IPMN olarak kategorize edilen premalign müsinöz kistik lezyonlardır.

Histolojik tipe bağlı olarak, pankreas kistik neoplazileri malign dönüşüm için düşük veya yüksek risk olabilir.

Pankreas kistlerinin görüntüleme özellikleri benzer olabilir, benign ve premalign durumlar arasında ayırım yapmak zordur. Buna ek olarak, mevcut kist sıvısı analizi teknikleri kistlerin bir birinden ayrılmasında başarılı değildir. Pankreas kistlerinin kesin sınıflandırılması, prekanseröz lezyonlar cerrahi rezeksiyon gerektirebileceğinden ve benign veya sessiz olan diğer kişiler de sadece gözlenebileceği için önemlidir.

Tıbbi pankreatoloji, terapötik endoskopi ve pankreas cerrahisi içeren disiplinler arası bir yaklaşım pankreas kistik neoplazileri olan hastaların değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir.



Resim 1 Pankreasın kistik neoplazileri

2. KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Çoğu hepatik ve renal kistin aksine, pankreas kistik lezyonlar malignite ve malign transformasyon potansiyelleri nedeniyle klinik endişe uyandırır. Pankreas kistik lezyonların yaklaşık %50-60'ı kistik neoplaziler iken, solid neoplazilerin kistik dejenerasyonu %10'u, psödokistler ise pankreas kistik lezyonların neredeyse üçte birini oluşturur. Tüm pankreas kistik tümörlerin yaklaşık %90'ı benign seröz kistadenomlar ve parenkimal MCN veya intraduktal papiller müsinöz neoplazmi (IPMN) içeren premalign veya malign müsinöz lezyonlardır. Bu kistik neoplazilerin uygun yönetimi çeşitli tipler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir; en sık görülen lezyonların belirgin özelliklerinin gözden geçirilmesi aşağıda özetlenmiştir (Tablo 1) [7-17].

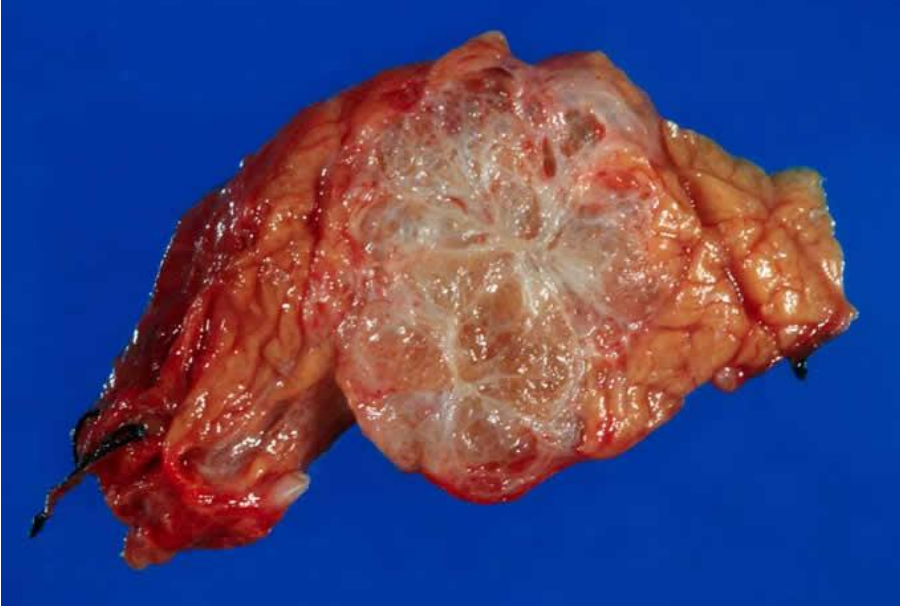
	Psödokist	IPMN	MCN	SCA
Cinsiyet (Erkek-Kadın)	1:1	2:1	0,5:9,5	1:4
Yaş aralığı	40-70	60-80	30-50	60-80
Görüntüleme özellikleri				
Ana kanal ile bağlantı	Değişken	Evet	Hayır	Hayır
Yerleşim yeri	Herhangi	Baş/ünsinat %50	Gövde/kuyruk %90	Değişken
Kist sıvısı analizi	Yüksek(>250U/L)	Yüksek(>250U/L)	Düşük(<250U/L)	Düşük(<250U/L)
Amilaz				
Müsin	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
CEA	Düşük	Artmış	Artmış	Düşük
Malignite potansiyeli	Hayır	Evet	Evet	Hayır
Malignitenin özellikleri	Yok	Ana kanal>10 mm, Dal kanal: Solid, mural nodül, sitoloji şüpheli veya malign	>6 cm, solid, mural nodül	Yok
İnvaziv kanser insidansı (%)	0	MD-IPMN: 40-50 BD-IPMN: 15	12	Çok nadir
Tedavi	Takip, semptomatik ve cerrahi rezeksiyon	Rezeksiyon:MD-IPMN Rezeksiyon veya takip: BD-IPMN Malignite özellikleri ve komorbid hastalık varsa	Rezeksiyon	Semptomatik ve cerrahi rezeksiyon

Tablo 1 Yaygın pankreas kistlerinin özellikleri(1).

1.SERÖZ KİSTADENOMLAR (SCA)

Benign pankreatik kistik neoplazileridir ve nadiren malign hale gelirler. Pankreas kistik neoplazilerinin % 30'undan fazlasını oluşturur ve pankreas her bölgesinde görülebilirler. Bazı çalışmalar da SCA pankreasın gövde ve kuyruk kısmında daha yüksek insidansının yanında diğer kistik lezyonların baş ve boyun kısmında daha fazla görülmektedir. SCA genellikle 60 yaşın üzerindeki kadınlarda görülür. SCA' ların davranış biçimi net değildir; ancak yavaş büyüme eğilimi vardır. Bir çalışmada, 4 cm'den küçük kistlerin 4 cm'den (1,9 cm/yıl) daha büyük kistlere göre daha yavaş bir oranda (0.12 cm/yıl) büyüdüğünü ileri sürmüştür. Malign transformasyon seröz kistadenokarsinom olgularında sadece

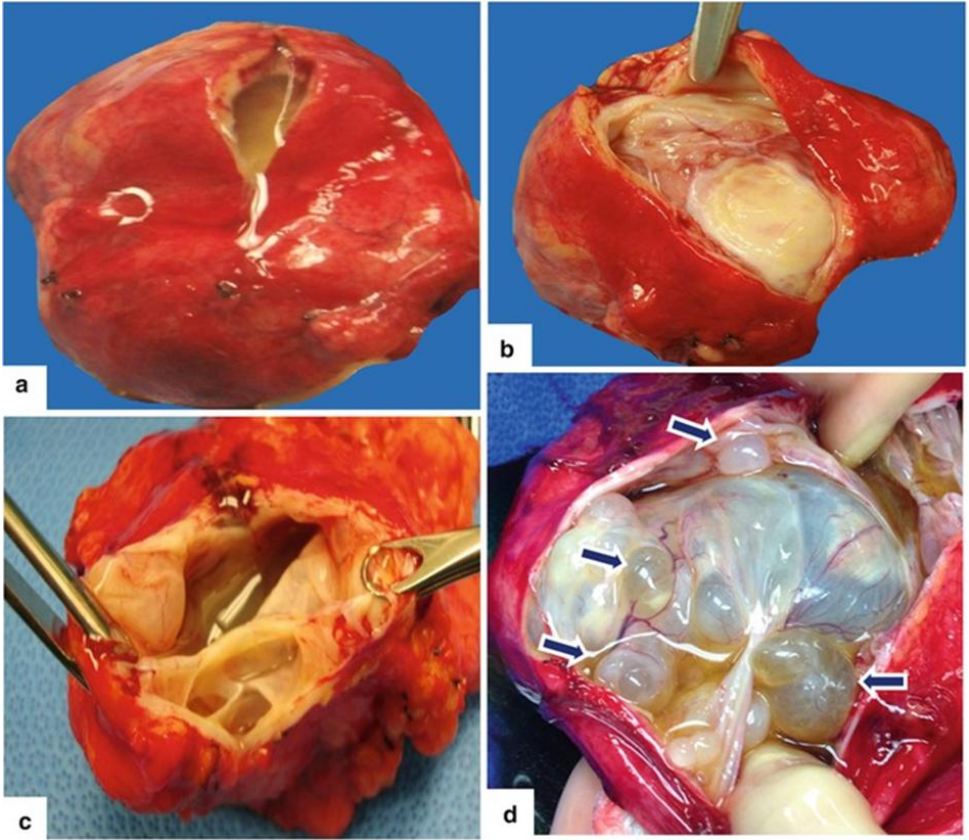
birkaç olgu ile son derece nadirdir. Patolojik incelemede SCA'lar kübik epitel hücreleri içeren glikojen ile karakteristik olarak dizilir.



Resim 2 Seröz kist adenoma

2.MÜSİNÖZ KİSTİK NEOPLAZİ (MCN)

Hemen hemen sadece 40-50 yaş arası kadınlarda görülen prekanseröz parenkimal lezyonlardır. Hastaların yaklaşık %95'inde pankreasın gövdesinde ve kuyruğunda görülürler ve patolojide overyen benzeri stroma varlığı ile tanımlanırlar. Malignite ile ilgili özellikler arasında ileri yaş, büyük boyut (özellikle >6 cm) ve kalın kist duvarı, duvar nodülleri veya periferik eggshell kalsifikasyonu sayılabilir. Son çalışmalar invaziv kanser oranlarının (%12-29) daha düşük olduğunu düşündürse de MCN'lerde gerçek malignite insidansı bilinmemektedir. Karsinoma in situ insidansı %5,5 kadardır(1).

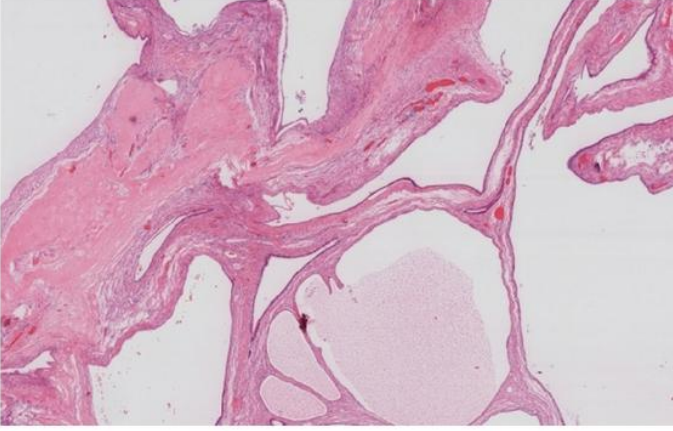


Resim 3 Müsinöz kistik neoplazmı (MCN). Örneklerin fotoğrafları (a-c) kistik neoplazmın değişken görünümünü göstermektedir. (a) Düzgün bir iç yüzeyi ve berrak müsinöz sıvı ile dolu kistik kitle; (b) ince, pürüzsüz ve kıvrımlı iç zarı olan kistik kitle; ve (c) multipl septalı, ince, pürüzsüz kapsül ve iç zar ile trabeküle kistik kitle ve (d) musinöz sıvı ile dolu multikistik kitle

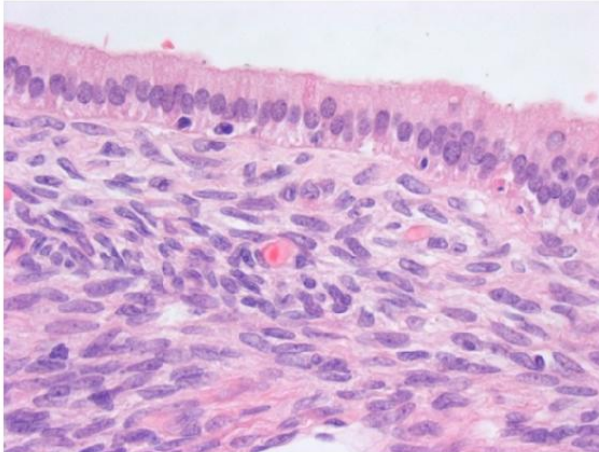
Pankreasın MCN'leri pankreas kanserinin en sık görülen öncül lezyonlarıdır. MCN'nin doğru insidansını değerlendirmek zordur; Valsangkar ve ark. tarafından yapılan yakın tarihli bir yayın, pankreasın rezeke kistik tümörlü hastalarda MCN'nin yaklaşık %23'ünü rapor edilmiştir (18). MCN'ler çoğunlukla kadınlarda görülür ve genellikle pankreas gövde ve kuyruk kısmında bulunur [19, 20, 21, 22]. Bu kistik lezyonlar neredeyse hepsi soliter olup MCN'lerin büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve rastlantısal olarak bulunmuştur [23]. Görüntüleme de, kistler septalı görünür ve kalsifikasyonlar içerebilir. IPMNs gibi, müsinöz pankreas lezyonları olarak MCN'ler kist sıvısında yüksek CEA ve müsinöz sitoloji vardır [24,25]. IPMN'lerin aksine, MCN'ler genellikle ana pankreas kanalı belirgin bir bağlantısı yoktur ve ana pankreas kanalında genellikle hiçbir dilatasyon izlenmez[26]. Noninvaziv MCN'li hastalarda prognoz çok olumludur (beş yıllık sağ kalım neredeyse %100), ayrıca invaziv MCN için rezeksiyon geçiren hastalarda beş yıllık sağ kalım oranı neredeyse %60 kadardır [22].

2.1.Histoloji ve patogenez

MCN'ler çok büyüyecek kistik lezyonlardır. Onlar düz bir yüzey ve değişken kalınlıkta ve genellikle kalsifiye fibröz bir psödokapsülü mevcuttur. Kapsülün iç tarafında mural nodüllerinin varlığı malignite ile ilişkilidir [23,27]. Mikroskopik olarak, bir MCN'nin epiteli, farklı derecede displaziye sahip kolumnar hücrelerden oluşur (Şekil 1). Displazi derecesine (atipi) göre noninvaziv MCN'ler düşük dereceli displazi, orta displazi ve yüksek dereceli displazi olarak sınıflandırılır. MCN'lerin yaklaşık üçte biri invaziv hale gelir ve bunu yaptıklarında genellikle duktal adenokarsinomlar oluştururlar [28].



(a)



(b)

Şekil 1 (a) Multikistik MCN genel bakış (H & E 2x) kolumnnar epitel astar kübik ile, hafif displazi, ve altta yatan over tipi stroma. (b) MCN'nin columnnar epitel astarı ve altta yatan yumurtalık tipi stroma (H&E 40x) ile yüksek güç görünümü.

Ayrıca, MCN'ler tanısal ipuçlarından biri neoplastik epitel altında yatan yumurtalık benzeri stroma varlığıdır. Stroma progesteron ve östrojen reseptörlerine sahiptir ve hatta gerçek yumurtalık stroma benzer luteinizasyon geçirebilir [26,27]. MCN'lerin epitel hücreleri EMA, CEA ve sitokeratinler 7, 8/18 ve 19 gibi epitel belirteçleri için immünoreaktivite ve müsin belirteçleri MUC5AC ve MUC2 için gösterir. MUC1 genellikle yüksek dereceli lezyonlar ve invaziv karsinomlarda eksprese edilir. Yumurtalık benzeri stroma progesteron reseptörü ve östrojen reseptörüne ek olarak vimentin ve düz kas aktin için pozitifdir [23,27].

2.2.Moleküler patoloji

MCN oluşumu ve ilerlemesinin altında yatan moleküler değişiklikler tam olarak açık değildir. Düşük dereceli displazili ve ileri vakalarda artan sıklıkta MCN mutasyonları saptanırken, TP53, p16 ve SMAD4/DPC4 mutasyonları daha çok yüksek dereceli displazi ve invaziv karsinomlarda gözlenmiştir [26, 29, 30, 31]. Wu ve ark. tarafından yapılan yakın tarihli bir ekzom sekanslama analizi, MCN'lerin ortalama $16 \pm 7,6$ somatik mutasyon (CF. 27 ± 12 IPMNs ile) içerdiğini ve KRAS, TP53 ve RING tipi çinko parmak proteini 43 (RNF43) mutasyonları ile karakterize olduğunu göstermiştir [32]. İlginçtir ki, bu analizde, MCN GNAS mutasyonu tespit edilmemiştir ve bu nedenle GNAS IPMN ve MCN arasındaki ayırmda yararlı bir belirteç olabilir(33).

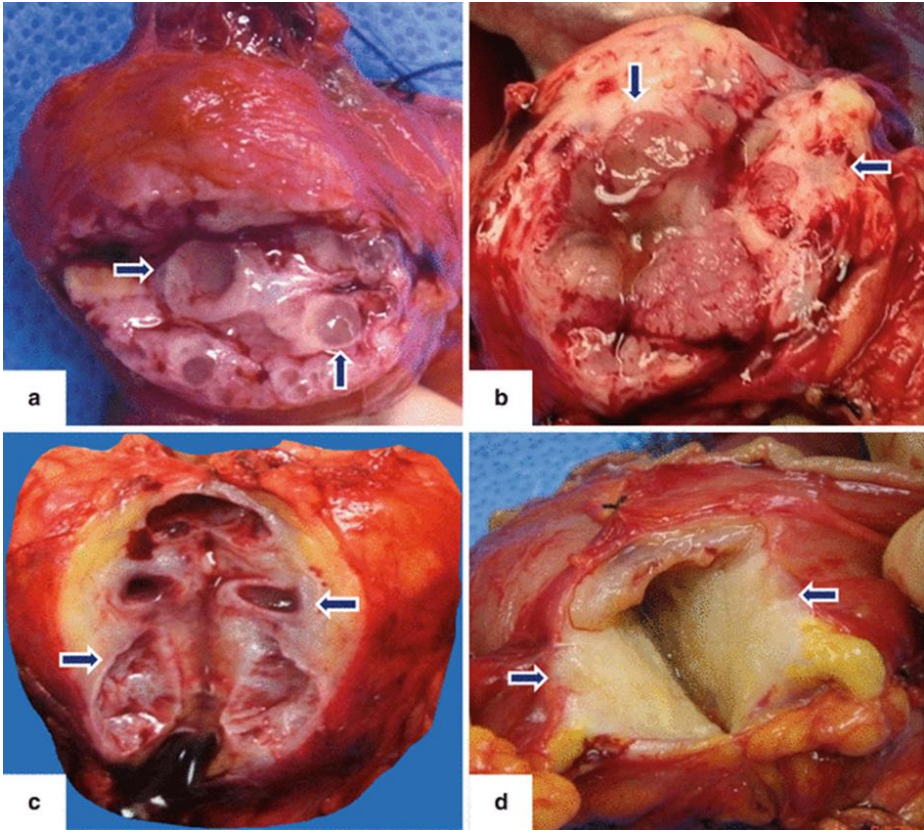
2.3. Müsinöz Kistik Neoplazilerin Klinik Önemi

Düşük malignite riski olmasına rağmen (invaziv karsinom prevalansı yaklaşık %13), cerrahi her hasta için endikedir. Çünkü özellikle MCN'ler özellikle genç hastalarda meydana gelir ve çoğunlukla pankreasın gövde ve kuyruk kısmında bulunur, rezeksiyon en uygun ve güvenilir tedavidir[19, 34]. Sadece ameliyat riski daha yüksek olan düşkün ve yaşlı hastalar gözetim altına alınmalıdır [23, 34].

3.İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİ (IPMN)

Ana kanalın, yan dalların ya da her ikisinin pankreas duktal epitelinden kaynaklanan müsinöz kistik lezyonlardır. 50-60 yaş arası erkeklerde daha sık görülür. IPMN'ler genellikle pankreas başında ortaya çıkarken pankreasın her yerinde hatta birden fazla yerde oluşabilir. IPMN'nin 3 alt tipi vardır: ana kanal (ana kanalın diffüz veya segmental tutulumu, MD-IPMN), dal kanalı (bir veya daha fazla yan dalda dilatasyon, BD-IPMN) ve miks tip (hem ana kanal hem de yan dal tutulumu, miks IPMN).

Patolojik olarak IPMN gastrik, intestinal veya pankreatikobiliyer tip olarak sınıflandırılabilir. Tıp literatüründe histolojik derecelendirmenin klinik önemi, bazı tiplerin malign potansiyelin göstergesi olup olmadığı konusunda değişken raporlar bulunmasıdır. Histolojik derecelendirmede prediktif doğruluğa sahip olabilir ancak buna şu anda sadece postoperatif ulaşılabilir(1).



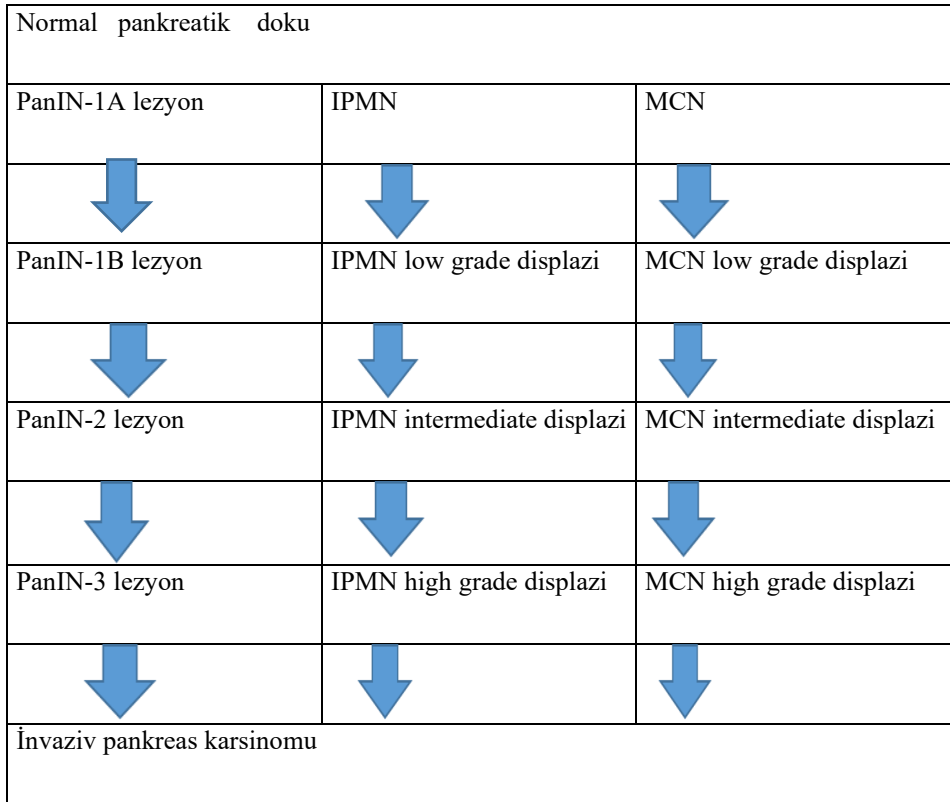
Resim 4 IPMN iç görünüm. Yan dal tip IPMN fotoğrafları : a: musin (ok) ile dolu küçük kistlerden oluşan kistik kitle. b: düzensiz sınırlı, kanamalı kısmen kistik kitle , müsin, ve fibrozis (oklar). c: düzgün iç zar ve fibrozis (oklar) ile oligokistik kitle. d: fibrozis (ok) alanları ile düzensiz sınırlı, sarı, katı kitle

Klinik alt tipler arasında doğru sınıflandırma malign potansiyel ve tedavi farklılıkları nedeniyle önemlidir. MD-IPMN ana pankreas kanalının genişlemesi ile karakterizedir, genellikle proksimal kanal da obstrüsiyona neden olan ve tüm kanalı genişleten mukus üreten bir neoplazidir. Aynı zamanda nadiren tüm kanalı içeren tümör şeklinde de görülebilir. MD-IPMN'lerin yaklaşık %40'ı tanı sırasında malignite içerir. Ana pankreas kanalı genişlemesi 15 mm'den fazla ve mural nodül varlığı malignite ile ilişkili olmasına rağmen, MD-IPMN'li hastaların %30'unda belirti, duvar nodülleri veya masif kanal genişlemesi olmaksızın malignite de mevcuttur. Alternatif olarak başka bir çalışmada, MD-IPMN'nin %35'i ortalama 48 ay boyunca konservatif olarak takip edildi ve kanser gelişimi olmadı(1).

BD-IPMN'nin yaklaşık %15'i malign dönüşüme uğrayabilir. BD-IPMN'de progresyonu gösteren özellikler arasında; kist boyutunda en az 1 cm'lik artış, ana pankreas kanalı büyüklüğünde en az 2 mm artış veya median 3.7 yıllık takipte

duvar nodüllerinin gelişimi yer almaktadır. Bu çalışmada BD-IPMN progresyonu gösteren hastaların %32'si cerrahi rezeksiyon uygulandı ve %31'i malign olarak gelmiştir(1).

IPMN'ler son yıllarda görülme sıklığı artan kistik pankreas lezyonlarının heterojen grubuna aittir [35,19,36]. Bu kistik lezyonlar ilk olarak 1990'larda rapor edilmiş ve 2000 yılında WHO'nun sınıflandırılmasında IPMN terimi yerini almıştır[37]. IPMN' ler kanal epitelinin tümörleridir. Papiller epitel proliferasyonu ve müsin üretimi ilgili kanalların kistik dilatasyonuna yol açar [36]. IPMN' lerin invaziv karsinom öncüleri olduğu kanıtlanmıştır ve bu nedenle noninvaziv invaziv tümörlerden sınır lezyonları ile invaziv karsinom ait progresyon modelleri geliştirilmiştir (Şekil 2) [38,39,40].



Şekil 2 İnvaziv pankreas karsinomu için üç farklı morfolojik yol modeli (33).

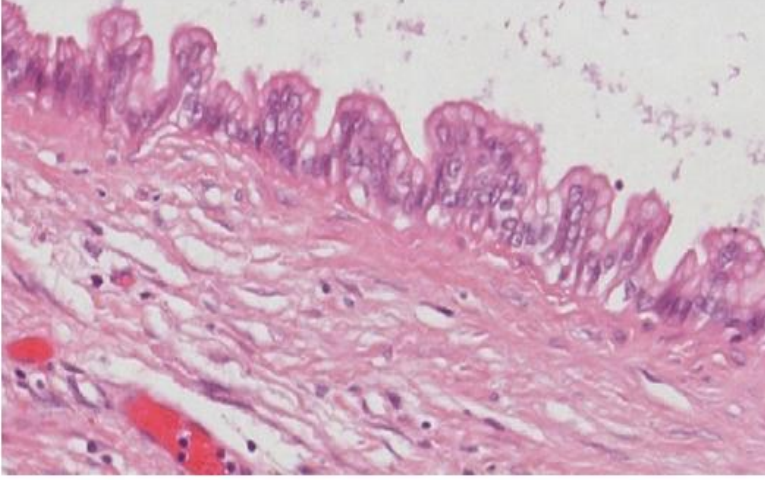
3.1. Histoloji ve İmmünohistokimya

Morfolojik olarak, IPMN'ler ana (MD-IPMN) ve dal kanal tiplerine (BD-IPMN) kaynak oldukları bölgeye göre ayrılır. Ana ve dal kanalları söz konusu olduğunda "karışık kanal tipi" ve "kombine kanal tipi" terimleri kullanılır [43,44]. Papiller epitel proliferasyonu ve müsin üretimi nedeniyle, MD-IPMN'ler genellikle ana pankreas kanalının dilatasyonunu (>6mm) gösterir. BD-IPMN'ler ana pankreatik kanalda dilatasyon göstermezler ancak kistik lezyonun ana kanalla olan iletişimini gösterirler, genellikle MRI/MRCP görüntüleme ile iyi tanımlanabilir. Bazı IPMN'ler multifokal olabilir ve bu nedenle kısmi pankreas rezeksiyonundan sonra bile senkron kistik lezyonun progresyon riski vardır [45,46]. Displazi derecelerine ve ilişkili invaziv karsinomun varlığına veya yokluğuna bağlı olarak, IPMN'ler DSÖ (WHO) tarafından düşük dereceli displazi, orta dereceli displazi, yüksek dereceli displazi ve ilişkili invaziv karsinom ile IPMN olarak sınıflandırılır [47]. IPMN'li hastaların yaklaşık üçte biri invaziv karsinom ile ilişkilidir [26, 48, 43, 49]. Histolojik ve immünohistokimyasal özelliklerine dayanarak, intestinal, pankreas, onkositik ve IPMN'nin gastrik alt tipleri ayırt edilebilir [48, 50]. Histopatolojik alt tiplerin ayırıcı tanısı, MUC ekspresyonunun histomorfolojik ve immünohistokimyasal analizi (MUC1, MUC2, MUC5AC ve MUC6) ve cdX-2 (Tablo 2) [34,41,42] ile gerçekleştirilir.

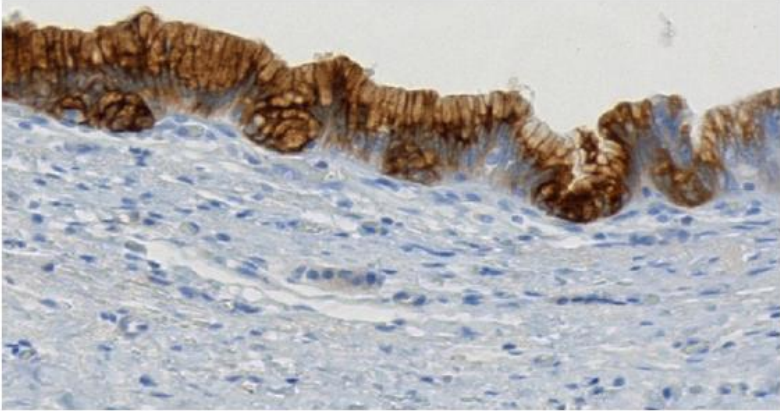
IPMN (subtip)	Expresyon profili	İnvaziv karsinoma
Intestinal (MD-IPMN)	MUC5AC⁺, MUC2⁺, CDX-2⁺ (MUC1 ⁻ , MUC6 ⁻)	Kolloidal karsinoma
Pankreatobiliyer (MD-IPMN)	MUC5AC⁺, MUC1⁺ (MUC2 ⁻ , MUC6 ^{+/-})	Tübüler (duktal) karsinoma
Gastrik (BD-IPMN)	MUC5AC⁺, (MUC6⁺) (MUC1 ⁻ , MUC2 ⁻)	Tübüler (duktal) karsinoma
Onkositik (MD-IPMN)	MUC5AC⁺, MUC6⁺ (MUC2 ^{+/-}) (MUC1 ^{+/-})	Onkositik karsinoma

Tablo 2 IPMN'nin immünohistokimyasal analiz ve invaziv karsinom ile alt tip sınıflandırılması [34,41, 42].

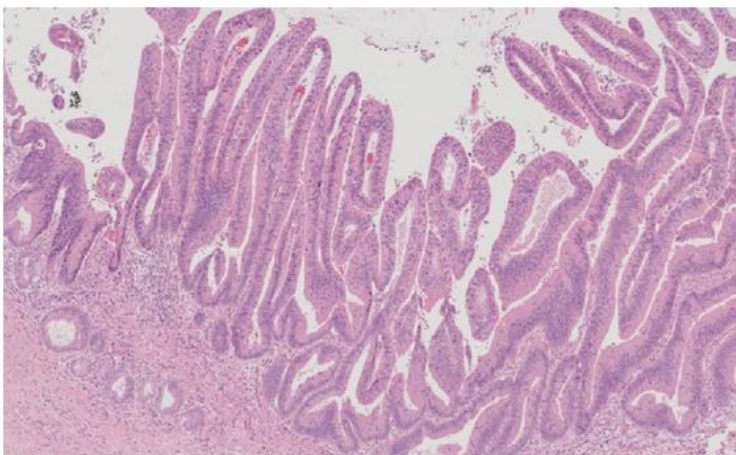
İntestinal tipi IPMN uzamış çekirdekleri ve amphofilik sitoplazma (kolorektum villöz adenomuna benzer) ile uzun kolumnar hücreleri ile karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla orta veya şiddetli displazi gösterirler [23]. Bu villöz papiller neoplaziler genellikle MUC2, MUC5AC ve CDX-2 (Şekil 2)(Tablo 2)bir ifade göstermektedir. Kitazono ve ark. tarafından yapılan yeni bir makalede, IPMN'de ve özellikle bağırsak tipi IPMN'de MUC4 ekspresyonu gösterilmiştir [53].



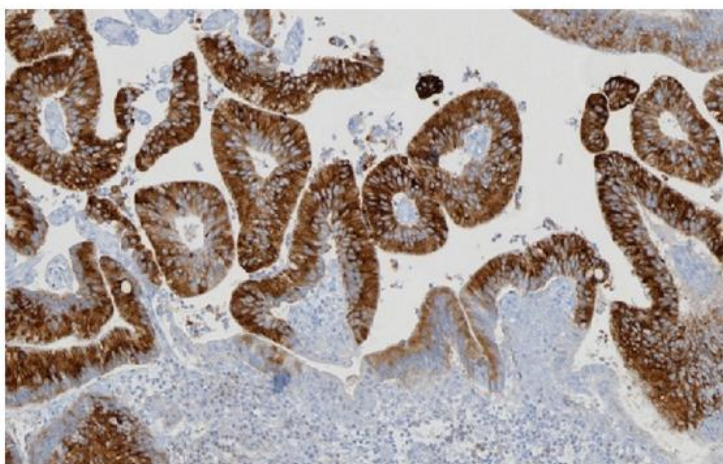
(a)



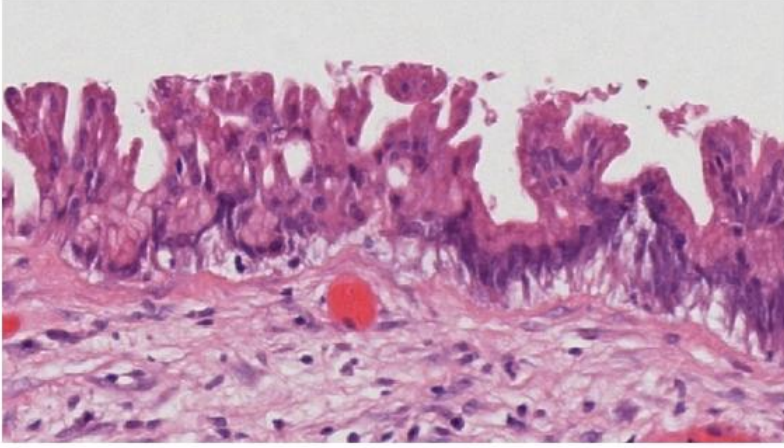
(b)



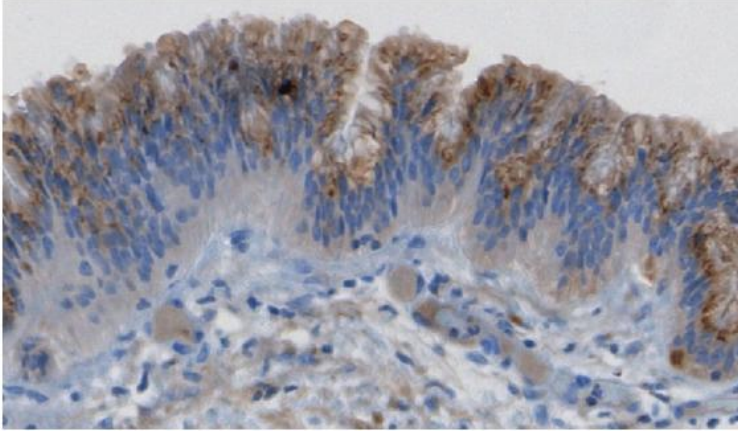
(c)



(d)



(e)



(f)

Şekil 2 (a) ve (b) IPMN gastrik foveolar (dal kanalı) alt tipi düşük dereceli displazi, kısmen düz, kısmen papiller mimari ve bazal yönelimli çekirdekler ((a); H&E 20x, (b); MUC5AC 20x); (c) ve (d) Düşük/orta displazi, uzun, parmak benzeri papilla ve uzatılmış çekirdekleri olan IPMN intestinal alt tip ((c); H&E 4x, (b); MUC2 10x); (e) ve (f) Yüksek dereceli displazi, kayıp nükleer oryantasyon ve kompleks papilla oluşumu ((e); H&E 20x, (f); MUC1 20x)(33).

Buna karşılık, IPMN pankreas alt tipi yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziler; dallı papillalar ile karakterizedir. Pankreas alt tipi genellikle invaziv bir bileşen / IPMN kökenli karsinom ile ilişkilidir. İmmünohistokimyasal boyama MUC1 ve MUC5AC (Şekil 2) (Tablo 2) ekspresyonu gösterir(54). MD-IPMN'nin üçüncü ve nadir alt tipi onkositik tiptir. Bu alt tip esas olarak kompleks

dallı papiller yapıya ve goblet hücreleri ve müsin içeren hücrelerle karışık eozinofilik sitoplazmaya (intrasisitoplazmik lumina ile) onkositik hücrelerle birlikte bulunur [23]. Bu hücrelerin çoğu yüksek dereceli hücresel atipi ve karsinoma *in situ* modifikasyonları gösterir ve invaziv hale geldiğinde seyrek onkositik karsinoma dönüşür. Onkositik alt tip immünohistokimyasal MUC5AC, MUC6 için diffüz pozitiflik ve MUC1 veya MUC 2 için fokal pozitiflik ile karakterizedir (Tablo 2). Gastrik alt tip, esas olarak BD-IPMN bulunan, papilla oluşumu ile foveoler glandüler epitel (gastrik foveoler hücrelere benzer) ile karakterizedir. Hücreler hafif atipi ve hafif eozinofilik sitoplazma ile oval şekilli çekirdekleri mevcuttur. Mitozlar nadirdir ve gastrik tip lezyonların çoğu düşük dereceli lezyonlardır. Gastrik tip IPMN'ler MUC5AC ve bazen MUC6 ile boyanmaktadır (Tablo 2) [41, 42, 55].

İntestinal, pankreas ve onkositik alt tipleri öncelikle ana kanal kökenli iken, mide alt tipi genellikle dal kanallarından gelişmektedir. IPMN'ler invaziv hale geldiğinde, tipik olarak iki farklı tipin invaziv karsinom, yani tübüler ve kolloid (müsinöz nonkistik) karsinomlar şeklinde karşımıza çıkar (Tablo 2) [48, 38, 56]. Kolloid karsinomlar (yüzen neoplastik epitel ile musinden zengin ekstrasellüler havuzları ile karakterize) genellikle intestinal tip IPMN'lerden kaynaklanırken, tübüler adenokarsinom esas olarak pankreas tipi IPMN'lerden kaynaklanır (invaziv IPMN) ve morfolojik olarak PDAC benzer, ama aynı olmayabilir. Örneğin, tübüler tip invaziv IPMN GNAS mutasyonları barındırabilir. Bu iki tümör tipinin ayrımı prognostik bir öneme sahiptir, çünkü kolloid karsinomlu hastalarda tübüler karsinomlu hastalardan beş yıllık sağ kalım oranı daha yüksektir [48, 41, 57, 58]. IPMN'li hastaların prognozunu belirleyen diğer faktörler invaziv karsinom varlığı, lenf nodu oranı ve histopatolojik alt tiptir [49, 59, 60].

3.2. Moleküler Patoloji ve Genetik Değişiklikler

Çalışmalar IPMN'lerde pek çok genetik değişiklikleri tespit etmiş ve PDAC'lara benzerdir. Bunların bazıları KRAS, p16/CDKN2A, SMAD4 ve TP53 genleridir [47, 61]. Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz (PIK3CA) ve v-Raf murine sarkom viral onkojen homolog B1 geni (BRAF) mutasyonları gibi diğer mutasyonlar IPMN'lerin küçük bir kısmında bulunur [62, 63]. Wu ve ark. ve Furukawa ve ark. tarafından yapılan son çalışmalar, IPMN'nin moleküler anomalileri hakkında önemli bilgiler vermektedir [64, 65]. IPMN'lerin %96'sının GNAS kompleks lokusu (GNAS) veya KRAS mutasyonu olduğunu ve yarısından fazlasının her iki mutasyona da sahip olduğunu buldular. Bu çalışmaların sonuçları GNAS mutasyonlarının IPMN için yaygın ve spesifik olduğunu ve G-protein sinyalizasyonunun aktivasyonunun IPMN'de önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu mutasyonlar tüm IPMN alt tiplerinde bulunmasına rağmen, GNAS mutasyonları intestinal alt tipte daha yaygınken, KRAS mutasyonları pankreas alt tipinde daha yaygındı [64, 65, 66]. IPMN onkositik alt tipinin

özellikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. KRAS mutasyonları ve TP53 aşırı ekspresyonu onkositik tip IPMN'de pankreas tipi IPMN'ye göre daha az sıklıkta saptanmıştır (sırasıyla %17 ve %11'e karşı %58 ve %58). Ancak, onkositik alt tipte daha az sıklıkta TP53 aşırı ekspresyonu pankreas tipi IPMN ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük invazyon ve nodal tutulum oranları ile daha iyi prognoza sahiptirler [48,67].

Mevcut çalışmalar pankreas sıvısında moleküler belirteçlerin belirlenmesini değerlendirmiştir. Siddiqui ve ark. EUS-FNA tarafından elde edilen pankreas kist sıvısında *KRAS mutasyonları* ile birlikte GNAS varlığının IPMN tanısı için sadece CEA veya KRAS ile karşılaştırıldığında duyarlılığı artırdığını göstermiştir (doğruluk %80) [68]. Kanda ve ark.tarafından yapılan bir başka çalışmada, IPMN'li bir tarama popülasyonundaki hastaların %64.1'inde GNAS mutasyonları saptanmıştır [69]. Aynı grupta orta dereceli IPMN'lerin %9,1'inde pankreas sıvısında TP53 mutasyonu, PanIN-2 lezyonlarının %17,8'inde, yüksek dereceli IPMN'lerin %38,1'inde, PanIN-3 lezyonlarının %47.6'sında ve pankreatik adenokarsinomların %75'inde tp53 mutasyonu saptanmıştır. İlginçtir ki PanIN-1 lezyonlarında veya düşük dereceli IPMN'lerde TP53 mutasyonu saptanmadı [70]. GNAS, KRAS ve TP53 mutasyonları IPMN'li hastaların belirlenmesinde yararlı olmakla birlikte, IPMN gelişiminde erken ortaya çıkarlar ve yüksek dereceli displazi veya invaziv hastalığı olan bireyleri tanımlamak için kullanılamazlar. Das ve ark. yüksek riskli IPMN lezyonlarının saptanması ile ilgili son zamanlarda yayınlanan sonuçlar: IPMN'lerin kist sıvısını analiz ederek, monoklonal antikor Das-1'in yüksek riskli/malign IPMN'leri saptamak için %89 duyarlılık ve %100 özgüllükte olduğunu buldular [71].

Ayrıca, son raporlar IPMN'de hipermetilasyon düzeyi göstermiştir (örneğin, p16/CDKN2A, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1C (CDKN1C), SRY- (cinsiyet belirleyici bölge Y-) kutusu 17 (SOX17)). Artan sayıda hipermetile lokus, artan displazi derecesi ile ilişkilidir [72].

3.3. IPMN'nin Klinik Önemi

Özetle, IPMN'ler genellikle intestinal tip IPMN'den kaynaklanan premalign kistik lezyonlardır, tulbüler adenokarsinom malignite başlamadan önce saptanabilir ve tedavi edilebilir. Günümüzde verdiğimiz çaba kistik lezyonların preoperatif dönemde; seröz kistik neoplazm (SCN), müsinöz kistik neoplazm (MCN), solid psödopapiller neoplazm (SPN) ve özellikle IPMN ayırımını yapabilmektir. Bu kistik lezyonlar klinik ve radyolojik tanıda farklılıkları vardır [40]. Tablo 1, farklı kistik pankreas lezyonlarının temel özelliklerini özetler. Özellikle, IPMN alt tiplerinin tanısal sınıflandırılması (örneğin, kistik sıvı ile) bireyselleştirilmiş hasta tedavisi için önemlidir.

Genel olarak tüm MD-IPMN'lerin (ve karışık kanal tipi IPMN) ve BD-IPMN'lerin "endişe verici özelliklere" sahip olmalarından rezeksiyon

endikedir. Yakın zamanda yayınlanan gözden geçirilmiş uluslararası konsensus yönergeleri bu konuyu ayrıntılı olarak tartışmaktadır [34].

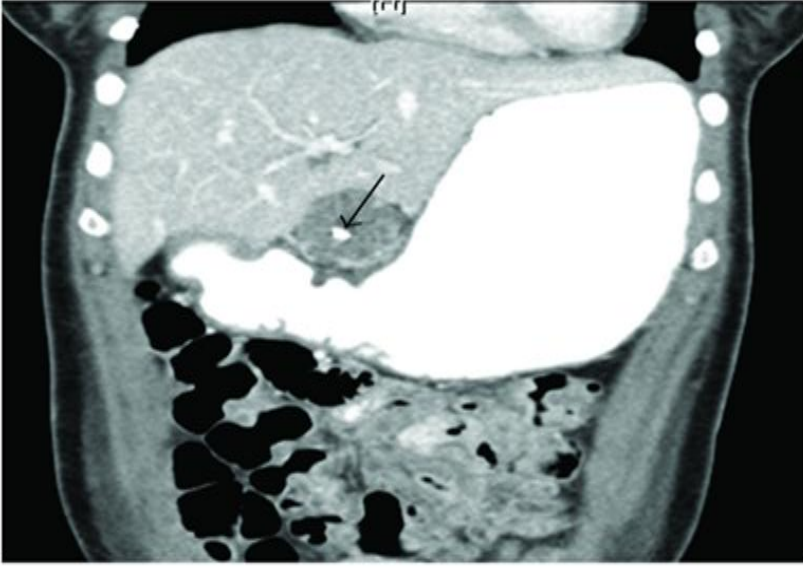
Cerrahi rezeksiyondan yararlanacak veya gözetim altına alınabilecek hastaları doğru bir şekilde belirlemek için daha iyi belirteçler gereklidir. Pankreas sıvısı / kistik sıvı incelenmesi umut verici bir tanı seçeneği gibi görünmektedir. Son zamanlarda, Hara ve ark MUC ile boyanmış pankreas sıvısı sitolojisi IPMN histolojik alt tiplerinin belirlenmesi için son derece güvenilir olduğunu gösterdi [73]. Diğer yazarlar, yüksek riskli/malign lezyonların belirlenmesinde ya IPMN'lerin kist sıvısında MUC ekspresyonu ve kist sıvısı sitokin düzeylerini (örn. interlökin-1 beta) analiz ederek ya da atipik hücre bileşenlerinin tanımlanması ile yapılabileceğini bildirmişlerdir [74,75,76,77].

4. Diğer daha az yaygın pankreas kistik neoplazileri katı psödopapiller neoplazm dahil (SPEN), neredeyse sadece genç kadınlarda görülür. Pankreas kistik neoplazmalarının %1-2'sini oluşturan PEN'ler. İlk olarak 1959 yılında Frantz veya Hamoudi tümörleri olarak tanımlanmış ve 1996 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından SPEN olarak değiştirilmiştir. Patolojik inceleme, miksosoid stromada kanama ve kolesterol yarıkları içeren kistik boşluklarla, katı doku ile dönüşümlü olarak karakteristik psödopapillayı ortaya koymaktadır. SPEN'ler pankreas boyunca herhangi bir yerde oluşabilir. SPEN'lerin yaklaşık %10-15'i maligndir ve bugüne kadar agresif davranış belirleyicileri tespit edilmemiştir. Buna ek olarak, nöroendokrin veya anerist hücreli tümörler gibi daha az görülen lezyonlar bazen kistik dejenerasyon geçirebilir.

GÖRÜNTÜLEME VE KİST SIVISI ANALİZİ

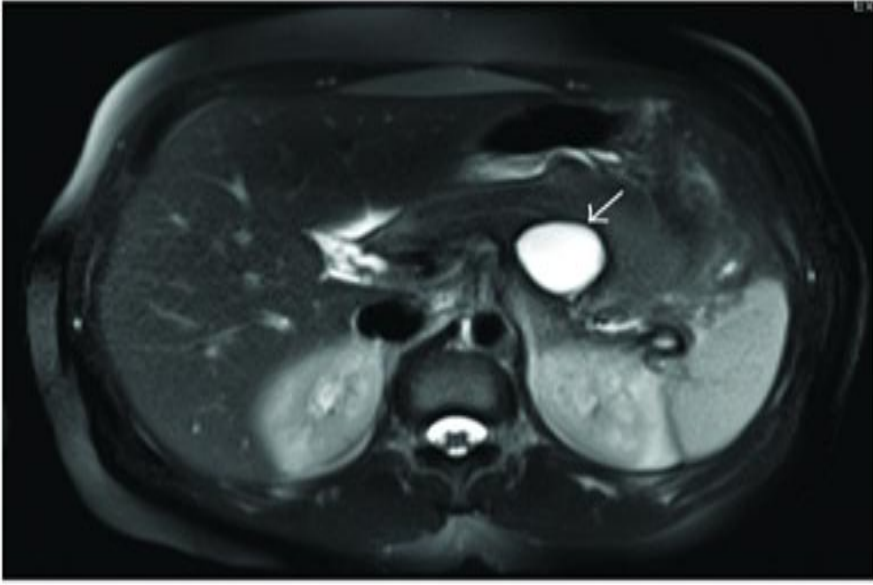
Pankreas kistik lezyonlar arasında farklılaşma ve malign transformasyon tahmini zordur. Şüpheli pankreas kistik neoplazilerin güncel değerlendirilmesinde; radyolojik görüntüleme, endoskopik ultrason (EUS) ve kist sıvısı analizlerinin bir kombinasyonunu içermektedir. Genel olarak, pankreatik kistlerin radyolojik görüntüleme ile doğru tanısı kistik lezyonların yaklaşık %40-60'ında görülür. BT ve MRG birlikte pankreas kistlerinde malignite varlığını daha doğru sonuçlar verir(%73-79%). Bu tanı oranları EUS görüntüleme ile karşılaştırılabilir. Çeşitli kistik neoplaziler için sık gözlenen görüntüleme özellikleri aşağıda açıklanmıştır [78-88].

Seröz kistadenomlar genellikle multikistiklidir. Kistler genelde 2 cm'den küçük ve %30'u birden fazla küçük kistler üreten yoğun septasyonlar nedeniyle lobüler "bal peteği" görünümüne sahiptir. SMA'ların %10 kadarı tek olabilir veya MCN'den farklılaşmayı zorlaştıran birkaç septa içerebilir. Bazen bu lezyonlar homojen hipoekoik kitle görünümünü veren çok sayıda mikrokistin varlığı nedeniyle sağlam görünebilir. Patognomonik santral skar veya "güneş patlaması kalsifikasyonu" SKA'nın sadece %30'unda mevcuttur (Şekil 3).



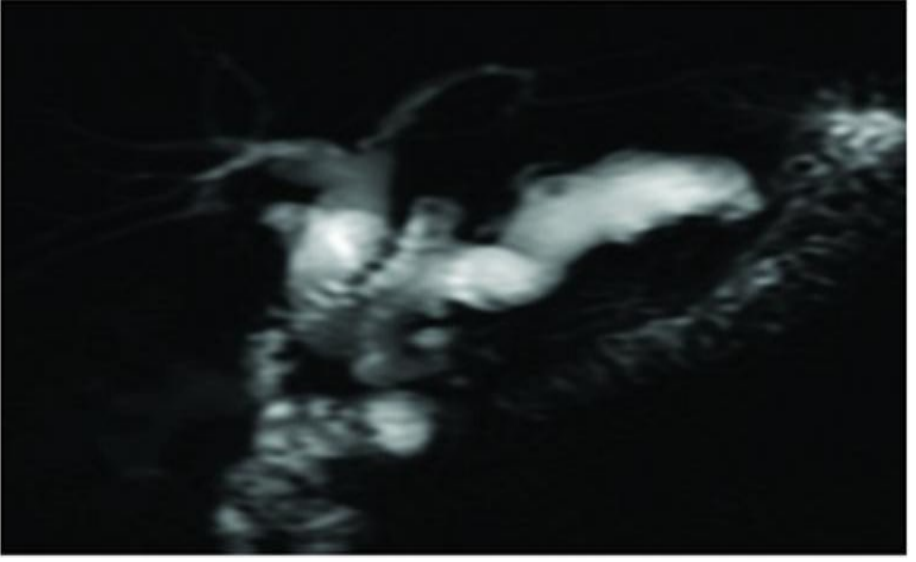
Şekil 3: Abdominal BT'de merkezi skar (ok) olan seröz kistadenom.(1)

SKA'dan farklı olarak, MCN'ler genellikle düzgün, iyi sınırlanmış ve tek veya sadece birkaç septasyonla ortaya çıkar (Şekil 3). Kalın septa, duvar nodülleri ve kalsifikasyonlar malignite ile ilişkili özelliklerdir. Kistin periferik duvarında ve bazen kist içinde kalsifikasyonlar MCN'lerin %20'sinden azında meydana gelir. Akut veya kronik pankreatit net bir geçmişi olmadan, MCN 'nin hatta SKA ve BD-IPMN psödokistlerden ayrımının yapılması tek başına görüntüleme ile zordur. Psödokistler bilgisayarlı tomografide genellikle ince yuvarlak veya oval, kist cidarı kalsifik görülür. Pankreas kanalı ile bağlantılı olabilir veya olmayabilir.

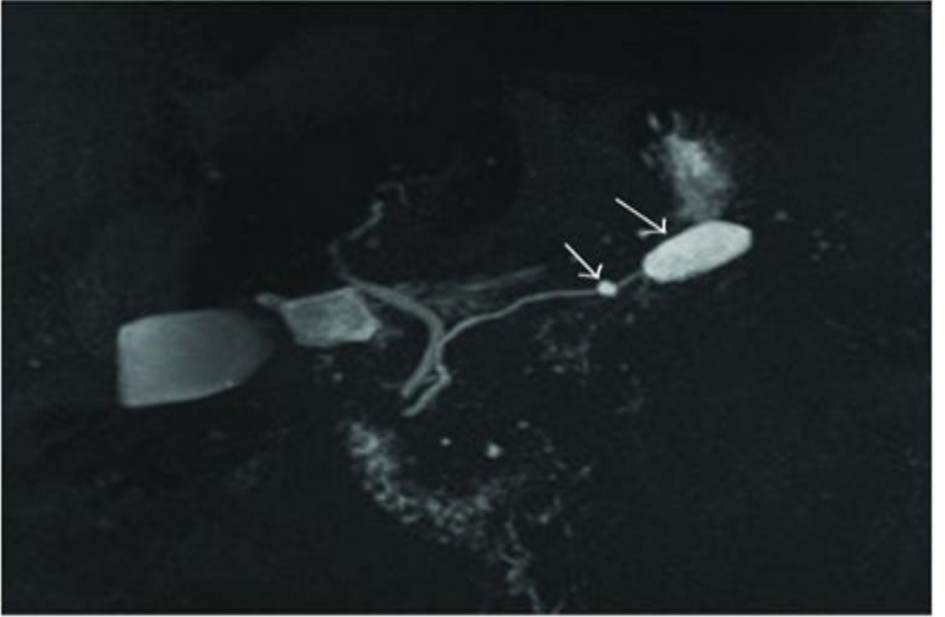


Şekil 4 Batın MR müsinöz kistik neoplazm (ok).

IPMN'ler ana pankreas kanalı, yan dallar veya her ikisinin kombinasyonunu içeren duktal lezyonlardır. MD-IPMN'ler ana pankreas kanalının diffüz genişlemesine yol açar (Şekil 4). BD-IPMN tanısı, etkilenen yan dalın ana pankreas kanalı ile iletişimini göstermesi üzerine konur (Şekil 4). Radyoloji ile tanı konulan BD-IPMN'lerin yaklaşık %20'si patolojik olarak miks tip IPMN'lerdir. Bu klinik olarak önemlidir, çünkü miks tip IPMN'ler MD-IPMN'e benzer malign bir potansiyele sahiptir ve bu nedenle bu lezyonlar için cerrahi rezeksiyon önerilir.



Şekil 5 MRCP üzerinde yaygın dilate ana pankreas kanalı ile MD-IPMN (manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi)



Şekil 6 MRCP üzerinde dilate olmayan ana pankreas kanalı ile iletişim 2 kist (ok) ile BD-IPMN

BD-IPMN'de maligniteye ilişkin görüntüleme bulguları; 10 mm'den büyük ana kanal genişlemesi ve solid komponent veya duvar nodülü varlığıdır. MRG solid bileşenleri, septa, ana pankreas kanalı genişlemesi, ana pankreas kanalı ile bağlantı ve duvar nodüllerini EUS ile benzer duyarlılıkta tanımlar. Her ikisi de duvar nodülleri saptanmasında %58 ila %67 oranında bir duyarlılığa sahiptir.

Mukus ve nodül için 3 EUS kriterinin (hipoeoik lezyon, pürüzsüz kenar ve hiperekoik rim) saptanmasında eğitim ve gelişmeler ile tanısal doğruluğu %57'den %79'a yükseltti.

Diğer pankreas kistik lezyonların aksine, SPEN'ler ve kistik nöroendokrin tümörler genellikle görüntülemeye karakteristik bulgulara sahiptir. SPEN genellikle kanama alanları ile merkezinde periferik solid bileşen ve kistik dejenerasyon ile büyük, iyi sınırlanmış, kapsüllü kitle olarak ortaya çıkar (Şekil 7). Periferik kalsifikasyon nadiren bulunur. Kistik nöroendokrin tümörler tüm pankreas nöroendokrin tümörlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. MRG ile arteriyel görüntüleme sırasında rim erken sinyal vermesi yüksek oranda vaskülarize olduğunu gösterir.



Şekil 7 SPEN (ok) duvar, iç septasyonlar ve MRG kanama ile.

İnce iğne aspirasyonundan (FNA) aspire kist sıvısının sitolojik değerlendirmesi genellikle EUS sırasında yapılır, ancak müsinöz lezyonlar için %34 duyarlılık gösterir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi glikoprotein tümör antijenleri, müsinöz lezyonların döşeyici epiteli tarafından salgılanır ve kist sıvı analizinin odak noktası olmuştur. CEA seviyesi 192 ng/mL'den yüksek olması müsinöz kistik tümörler %75 hassasiyete ve %84 özgüllüğe sahiptir. Ancak, CEA <192 ng/mL altında birçok müsinöz lezyon için bu değer kullanılamamaktadır. Buna ek olarak, kist sıvısında CEA düzeyi malignite göstergesi değildir. Kist sıvısından DNA mutasyon analizine olan son ilgi de benzer şekilde anlamlı sonuçlar vermemiştir. Allelik gen kayıp ölçümü müsinöz

kistik lezyonlarda duyarlılığı %67, özgüllüğü ise %66'dır. K-ras mutasyonunun varlığı müsinöz lezyonlar için son derece spesifiktir (%96) ancak düşük duyarlılığı vardır (45%).

TANISAL DEĞERLENDİRME VE YÖNETİM

Mevcut verilere ve tıbbi literatürün gözden geçirilmesine dayalı bir tanı algoritması önerilmektedir. Çeşitli majör gastrointestinal toplulukların güncel tedavi kılavuzları tüm kesin MCN'ler ve MD-IPMN için cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Premalign MCN'ler genellikle daha kolay erişilebilen pankreas kuyruğunda uzun yaşam beklentisi olan genç kadınlarda ortaya çıkar. Rezeksiyon spesimenlerinde MD-IPMN örneklerinin yaklaşık %70'inde malignite saptanmıştır. BD-IPMN'de (hastaların %15-25'i) malignite oluşumu çok daha düşük olduğu için, rezeksiyon pankreatit semptomları, 10 mm'den fazla ana pankreas kanalı dilatasyonu, mural nodül varlığı, sitolojide malignite için şüpheli veya pozitif kistler özellikle genç hastalarda kistin çapı 3 cm üzerinde ise rezeksiyon önerilmektedir. Nonmüsinöz pankreas lezyonları (seröz kistadenomlar) daha ileri değerlendirme gerektirmez. Cerrahi rezeksiyon kararının yaş, komorbiditeler ve rezektabilitesine göre değerlendirme gerekmektedir. Yeni bir Markov modeli bu lezyonların tedavisine rehberlik etmek için bu özellikleri içermektedir. Ayrıca radyoloji topluluğundan yapılan bir makalede abdominal görüntülemelerde bulunan asemptomatik kistlere yaklaşım belirtilmiştir [34,89-95].

“Belirsiz” pankreas kistik neoplazilerinin kesin tanısı cerrahi rezeksiyona kadar zordur ve genellikle mümkün değildir. Bu nedenle mevcut literatürü içeren İnterdisipliner Pankreas Kistik Tümör (IMPACT) Kliniği'nin bir başlangıç triyaj algoritması geliştirilmiştir. Tablo 3'den de görüleceği gibi, Basamak 1'de klinik semptomlar, laboratuvar verileri ve önceki görüntüleme bulguları doktor ziyaretinden önce bir IMPACT hekimi tarafından toplanır ve gözden geçirilir. Tüm hastalarda pankreas parenkim ve duktal anatomi değerlendirmek için bir pankreas protokolü CT taraması ve / veya MRI / MRCP olmalıdır. Basamak 2'de ofis randevusu triyajı, belirtildiği gibi semptomlara ve yüksek riskli lezyonların kesin tanısına dayanmaktadır. Özünde, bilinen tüm MD-IPMN, MCN, ve semptomatik lezyonlar boyutu ne olursa olsun operabilite ve rezektabilite için cerrahi konsültasyon yapılır.

Adımlar	IMPACT klinik	Eylem noktaları
Adım 1 Ofis ziyaretinden önce gözden geçirilecek IMPACT MD için dış verileri toplama	Dış tıbbi kayıtların ilk incelemesi: semptomlar, laboratuvar, personel radyolog ile görüntüleme incelemesi	Daha iyi pankreas parenkim ve duktal anatomi görselleştirmek için tekrar pankreas protokolü BT ve MRI / MRCP düşünün Adım 2'ye geçin: Belirtilere ve görüntülemeye göre ofis ziyareti ve görüntüleme düzenleme
Adım 2 Görüntülemede semptomlara veya uğursuz özelliklere dayalı ilk triyaj: tekrarlayan pankreatit, dilate ana kanal, duvar nodül, solid bileşen, obstrüktif sarılık, kanal ani kalibre değişikliği	Semptomatik veya yüksek riskli lezyon Asemtomatik	Cerrahi sevk (yaş, ASA derecesi, rezeksyon) bulgulara dayanarak EUS isteyebilir Boyuta göre triyaj Adım 3'e geç
Adım 3 Kist büyüklüğüne göre sekonder triyaj (i) IAP Yönergeleri, 2012 (ii) Radyoloji Rehberi Koleji, 2010 (iii) Markov modeli, 2010 (iv) Maliyet-etkin analiz, 2009	Kist <1 cm Kist 1-3 cm Kist > 3 cm	Tıbbi pankreatoloji EUS için terapötik endoskopi Cerrahi sevk (yaş, ASA derecesi, rezeksyon) bulgulara dayanarak EUS isteyebilir Değerlendirme sonuçlarına göre Adım 4 veya 5'e geçin
Adım 4 Klinik zorluklar	Belirsiz sonuçlar: equivocal görüntüleme ve/veya kist sıvısı analizi	Konsensus önerileri için haftalık Multidisipliner Pankreas Çalışma Grubunda Mevcut durum Adım 5'e geç
Adım 5 IMPACT önerileri	Program takip randevusu: cerrahi rezeksyon, EUS – FNA veya Gözlem	MD ve hastaya atıfta bulunulan mektup Adım 6'ya geç
Adım 6 Takip (izleme)	Görüntüleme, sıvı analizi ve/veya cerrahi patoloji	IMPACT Klinik Veritabanı girişi

	bulgularına dayalı gözetim önerileri	MD ve hastaya atıfta bulunulan mektup Otomatik takip mektubu: 3 ay, 6 ay vb...
--	--------------------------------------	---

Tablo 3 Pankreas kistik tümörlerin disiplinler arası yönetimi. (34,89,91,92,93)

Adım 3'te asemptomatik lezyonlar boyuta göre triaj uygulanır. Küçük, asemptomatik lezyonlar <1 cm boyutunda, başlangıçta tıbbi bir pankreatolojist tarafından görülür ve mevcut IAP (International Association of Pankreatology) ve radyoloji kılavuzlarına göre takip edilir. Orta boy lezyonlar (1-3 cm boyutunda) daha ileri değerlendirme ve kist sıvısı aspirasyonu, analizi için EUS gerekli olabileceğinden başlangıçta terapötik bir endoskopist tarafından görülür. Büyük kistlerde (>3 cm) cerrahi rezeksiyon gerekeceğinden başlangıçta pankreas cerrahı tarafından operabilite ve rezektabilite açısından değerlendirilir.

Intermediate Adım 4'te ilk değerlendirmede, kist sıvısı analizi, DNA belirteçleri veya borderline görüntüleme özellikleri gibi belirsiz bulgular ortaya çıkarsa önerilmektedir. Bu adım, pankreatikobiliyer cerrahlar, terapötik endoskopistler, tıbbi pankreatologlar ve gastroenterologların bulunduğu haftalık Multidisipliner Pankreas Çalışma Grubunda resmi bir vaka sunumu içerir. Bu olgularda IMPACT Kliniği personeli tarafından sunulan ve daha sonra hasta ve başvuran hekim ile görüş birliğine varıldığı bir durumdur.

Adım 5, IMPACT Kliniği'nden tedavi planını özetleyen bir iletişim mektubudur. Adım 6 zamanlama takip, cerrahi rezeksiyon ya da daha fazla görüntüleme içerir. Son olarak, hastalar klinik bir veri tabanına girilir.

5. SONUÇLAR

Pankreas kanserinin üç farklı öncülü lezyonlarının (PanIN, IPMN ve MCN) biyolojisi hakkında hala öğrenilmesi gereken çok şey vardır. Bu lezyonların erken teşhisi hastaların invaziv pankreas kanseri gelişmekte önlemek için bir fırsat yaratacaktır. Ancak, bu lezyonların klinik tespiti modern yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemleri ile bile hala zordur. Günümüzde PanIN lezyonları (özellikle <5 mm) mevcut görüntüleme yöntemleri kullanılarak saptanamamaktadır. Ayrıca, farklı kistik pankreas lezyonlarının ayırıcı tanısı (yani, MCN veya SCN ve SPN'den IPMN) genellikle karmaşıktır. Bu durum, pankreas kanserinin öncül lezyonlarını saptamak ve ayırt etmek için güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Pankreas sıvısı / kistik sıvısında genetik değişikliklerin analizi gelecek için bir tanı seçeneği olabilir.

Pankreas kistik neoplazileri abdominal görüntülemede ki gelişmeler nedeniyle giderek artan sayıda primer tanı almaktadırlar. Görüntüleme, endoskopi ve kist sıvısı analizi gibi güncel metodlar müsinöz'ü nonmüsinöz pankreas kistik lezyonlardan güvenilir bir şekilde ayırt etmede mükemmel değildir ve yüksek

doğruluk derecesi ile malign dönüşümü öngöremez. Potansiyel olarak premalign pankreas kistik lezyonları olan hastaların bu artan popülasyonunu yönetmek için uygulanacak strateji agresif cerrahi tedavi gerektiren lezyonlar tanımak için, gereksiz ameliyatlara önlemek için uygun tanı yöntemlerini kullanmaktır. Gastroenterologlar, terapötik endoskopistler, radyologlar, pankreas cerrahları ve patoloğlar olmak üzere çeşitli klinisyenlerden oluşan interdisipliner yaklaşım hayati önem taşımaktadır. Hastaları semptomlara, kist boyutuna ve kesin tanıya göre strateji ve triyaj yapan disiplinler arası bir yönetim algoritması önerilmektedir(1).

6. GELECEK PROJEKSİYONLARI

Kist sıvısında daha iyi tahmine dayalı biyo-belirteçlere büyük ihtiyaç vardır ve araştırılmaktadır. Son veriler, GNAS mutasyonlarının varlığı veya yokluğunun IPMN lezyonlarının tanısına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Pankreas kist sıvısının gen ekspresyonu profili ve pankreas kistlerinin konfokal lazer endomikroskopik incelemesi de şu anda lezyonları daha iyi karakterize etmek için çalışılan yeni tekniklerdir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, hTERT ekspresyonu IPMN'de malign transformasyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve IPMN'nin kansere ilerlemesinde önemli bir adım olarak hTERT'nin yükseltilmesine neden olmaktadır. Araştırmacılar ayrıca premalign ve benign neoplaziler arasında ayırım yapmak için kist sıvısının miRNA, proteomik ve sitokin profillemesini de kullanmaktadırlar. Paklitakselli veya paklitakselsiz EUS ile kist içine ince ince iğne enjeksiyonu (alkol ablasyon) nonoperatif kistler için uygun bir seçenek olabilir (78, 96-103).

REFERANSLAR

- 1.Linda S. Lee,Thomas Clancy,Vivek Kadiyala, Shadeah Suleiman and Darwin L. Conwell. Interdisciplinary Management of Cystic Neoplasms of the Pancreas. Volume 2012. Article ID 513163
- 2.K. S. Spinelli, T. E. Fromwiller, R. A. Daniel et al., “Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate,” *Annals of Surgery*, vol. 239, no. 5, pp. 651–659, 2004.
- 3.A. C. Planner, E. M. Anderson, A. Slater, J. Phillips-Hughes, H. K. Bungay, and M. Betts, “An evidence-based review for the management of cystic pancreatic lesions,” *Clinical Radiology*, vol. 62, no. 10, pp. 930–937, 2007.
- 4.X. M. Zhang, D. G. Mitchell, M. Dohke, G. A. Holland, and L. Parker, “Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images,” *Radiology*, vol. 223, no. 2, pp. 547–553.
- 5.F. Campbell and B. Azadeh, “Cystic neoplasms of the exocrine pancreas,” *Histopathology*, vol. 52, no. 5, pp. 539–551, 2008.
- 6.N. V. Adsay, A. Andea, O. Basturk, N. Kilinc, H. Nassar, and J. D. Cheng, “Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature,” *Virchows Archiv*, vol. 444, no. 6, pp. 527–535, 2004.
- 7.M. A. Khashab, E. J. Shin, S. Amateau et al., “Tumor size and location correlate with behavior of pancreatic serous cystic neoplasms,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 8, pp. 1521–1526, 2011.
- 8.G. H. Sakorafas, V. Smyrniotis, K. M. Reid-Lombardo, and M. G. Sarr, “Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms,” *Surgical Oncology*, vol. 20, no. 2, pp. e84–e92, 2011.
- 9.G. H. Sakorafas, V. Smyrniotis, K. M. Reid-Lombardo, and M. G. Sarr, “Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: part II. Mucinous cystic neoplasms,” *Surgical Oncology*, vol. 20, no. 2, pp. e93–e101, 2011.
- 10.R. P. Reddy, T. C. Smyrk, M. Zapiach et al., “Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2, no. 11, pp. 1026–1031, 2004.
- 11.C. Fernandez-del Castillo and A. L. Warshaw, “Cystic tumors of the pancreas,” *Surgical Clinics of North America*, vol. 75, no. 5, pp. 1001–1016, 1995.
- 12.G. Klöppel, *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas*, Springer, 1996.
- 13.E. Solcia, C. Capella, G. Klöppel, Pathology AFio, Research UAf, and Pathology Ei, *Tumors of the Pancreas*, Armed Forces Institute of Pathology, 1997.

- 14.K. Takuma, T. Kamisawa, H. Anjiki et al., "Predictors of malignancy and natural history of main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas," *Pancreas*, vol. 40, no. 3, pp. 371–375, 2011.
- 15.H. Maguchi, S. Tanno, N. Mizuno et al., "Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan," *Pancreas*, vol. 40, no. 3, pp. 364–370, 2011.
- 16.T. Papavramidis and S. Papavramidis, "Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in english literature," *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 200, no. 6, pp. 965–972, 2005.
- 17.S. Reddy and C. L. Wolfgang, "Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas," *Advances in Surgery*, vol. 43, no. 1, pp. 269–282, 2009.
18. N. P. Valsangkar, V. Morales-Oyarvide, S. P. Thayer et al., "851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital," *Surgery*, vol. 152, no. 3, supplement 1, pp. S4–S12, 2012.
19. R. Grützmann and H. D. Saeger, "Cystic tumors of the pancreas," *Chirurg*, vol. 81, no. 8, pp. 755–769, 2010.
20. M. Distler, T. Welsch, D. Aust, J. Weitz, and R. Grützmann, "Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN)—standards and new aspects," *Zentralbl Chir*.
21. K. Yamao, A. Yanagisawa, K. Takahashi et al., "Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society," *Pancreas*, vol. 40, no. 1, pp. 67–71, 2011.
22. S. Crippa, R. Salvia, A. L. Warshaw et al., "Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients," *Annals of Surgery*, vol. 247, no. 4, pp. 571–579, 2008.
23. G. Zamboni, K. Hirabayashi, P. Castelli, and A. M. Lennon, "Precancerous lesions of the pancreas," *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, vol. 27, no. 2, pp. 299–322, 2013.
24. S. Cizginer, B. Turner, A. R. Bilge, C. Karaca, M. B. Pitman, and W. R. Brugge, "Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts," *Pancreas*, vol. 40, no. 7, pp. 1024–1028, 2011, Erratum in "Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts", *Pancreas*, vol. 42, no. 4, pp. 728, 2013.
25. W. G.-U. Park, R. Mascarenhas, M. Palaez-Luna et al., "Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts," *Pancreas*, vol. 40, no. 1, pp. 42–45, 2011.

26. H. Matthaei, R. D. Schulick, R. H. Hruban, and A. Maitra, "Cystic precursors to invasive pancreatic cancer," *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, vol. 8, no. 3, pp. 141–150, 2011.
27. G. Zamboni, A. Scarpa, G. Bogina et al., "Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 23, no. 4, pp. 410–422, 1999.
28. M. L. Baker, E. S. Seeley, R. Pai et al., "Invasive mucinous cystic neoplasms of the pancreas," *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 93, no. 3, pp. 345–349, 2012.
29. S. Yonezawa, M. Higashi, N. Yamada, and M. Goto, "Precursor lesions of pancreatic cancer," *Gut*, vol. 2, no. 3, pp. 137–154, 2008.
30. R. E. Jimenez, A. L. Warshaw, K. Z'graggen et al., "Sequential accumulation of K-ras mutations and p53 overexpression in the progression of pancreatic mucinous cystic neoplasms to malignancy," *Annals of Surgery*, vol. 230, no. 4, pp. 501–511, 1999.
31. C. A. Iacobuzio-Donahue, R. E. Wilentz, P. Argani et al., "Dpc4 protein in mucinous cystic neoplasms of the pancreas: frequent loss of expression in invasive carcinomas suggests a role in genetic progression," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 24, no. 11, pp. 1544–1548, 2000.
32. J. Wu, Y. Jiao, M. Dal Molin et al., "Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 108, no. 52, pp. 21188–21193, 2011.
33. M. Distler,¹ D. Aust,² J. Weitz,¹ C. Pilarsky,¹ and Robert Grützmann¹. Precursor Lesions for Sporadic Pancreatic Cancer: PanIN, IPMN, and MCN. Volume 2014. Article ID 474905
34. M. Tanaka, C. F.-D. Castillo, V. Adsay et al., "International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas," *Pancreatology*, vol. 12, pp. 183–197, 2012.
35. M. Kosmahl, U. Pauser, K. Peters et al., "Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal," *Virchows Archiv*, vol. 445, no. 2, pp. 168–178, 2004.
36. W. R. Brugge, G. Y. Lauwers, D. Sahani, C. Fernandez-Del Castillo, and A. L. Warshaw, "Cystic neoplasms of the pancreas," *The New England Journal of Medicine*, vol. 351, no. 12, pp. 1218–1226, 2004.
37. G. Klöppel, E. Solcia, D. S. Longnecker et al., *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas: World Health Organization International*

Histological Classification of Tumours, Springer, New York, NY, USA, 2nd edition, 1998.

38. N. V. Adsay, K. Merati, O. Basturk et al., "Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 28, no. 7, pp. 839–848, 2004.
39. N. V. Adsay, K. Merati, H. Nassar et al., "Pathogenesis of colloid (pure mucinous) carcinoma of exocrine organs: coupling of gel-forming mucin (MUC2) production with altered cell polarity and abnormal cell-stroma interaction may be the key factor in the morphogenesis and indolent behavior of colloid carcinoma in the breast and pancreas," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 27, no. 5, pp. 571–578, 2003.
40. R. Grützmann, M. Niedergethmann, C. Pilarsky, G. Klöppel, and H. D. Saeger, "Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment," *Oncologist*, vol. 15, no. 12, pp. 1294–1309, 2010.
41. T. Furukawa, T. Hatori, I. Fujita et al., "Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas," *Gut*, vol. 60, no. 4, pp. 509–516, 2011.
42. O. Basturk, S. Khayyata, D. S. Klimstra et al., "Preferential expression of MUC6 in oncocytic and pancreatobiliary types of intraductal papillary neoplasms highlights a pyloropancreatic pathway, distinct from the intestinal pathway, in pancreatic carcinogenesis," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 34, no. 3, pp. 364–370, 2010.
43. K. Nagai, R. Doi, A. Kida et al., "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection," *World Journal of Surgery*, vol. 32, no. 2, pp. 271–280, 2008.
44. R. Grützmann, S. Post, H. D. Saeger, and M. Niedergethmann, "Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment, and prognosis," *Deutsches Ärzteblatt International*, vol. 108, no. 46, pp. 788–794, 2011.
45. R. Salvia, S. Partelli, S. Crippa et al., "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with multifocal involvement of branch ducts," *American Journal of Surgery*, vol. 198, no. 5, pp. 709–714, 2009.
46. S. T. Chari, D. Yadav, T. C. Smyrk et al., "Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas," *Gastroenterology*, vol. 123, no. 5, pp. 1500–1507, 2002.
47. F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban, and N. Theise, *Classification of Tumours of the Digestive System*, WHO, Lyon, France, 2010.

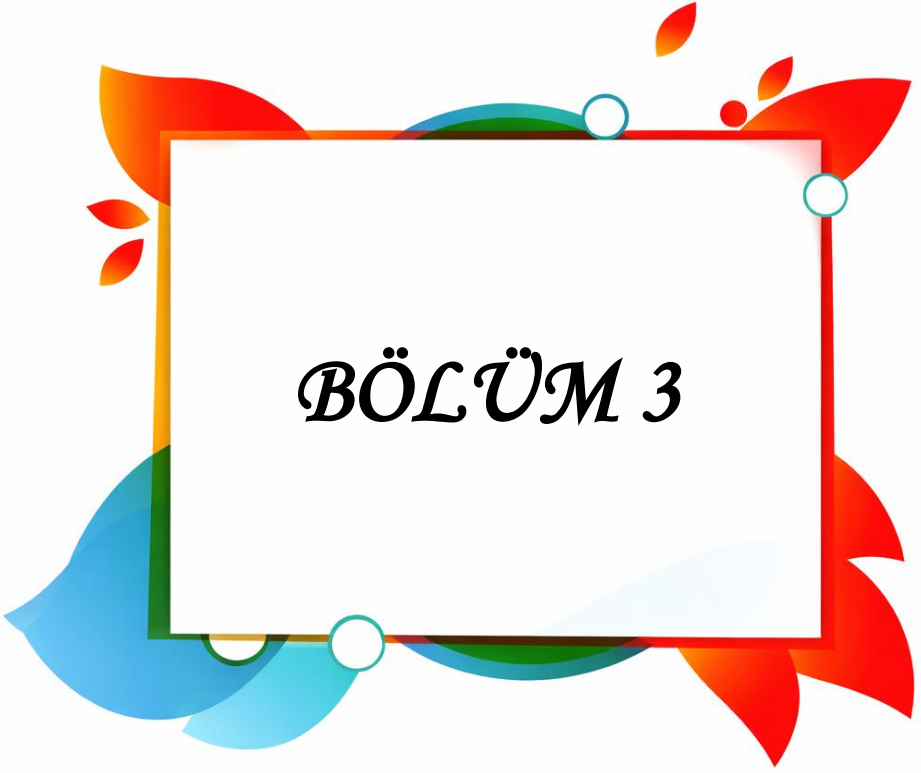
48. M. Distler, S. Kersting, M. Niedergethmann et al., "Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas," *Annals of Surgery*, vol. 258, no. 2, pp. 324–330, 2013.
49. M. Niedergethmann, R. Grützmann, R. Hildenbrand et al., "Outcome of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): a 10-year experience," *World Journal of Surgery*, vol. 32, no. 10, pp. 2253–2260, 2008.
50. T. Furukawa, G. Klöppel, N. Volkan Adsay et al., "Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study," *Virchows Archiv*, vol. 447, no. 5, pp. 794–799, 2005.
52. S. Yonezawa, M. Horinouchi, M. Osako et al., "Gene expression of gastric type mucin (MUC5AC) in pancreatic tumors: its relationship with the biological behavior of the tumor," *Pathology International*, vol. 49, no. 1, pp. 45–54, 1999.
53. I. Kitazono, M. Higashi, S. Kitamoto et al., "Expression of MUC4 mucin is observed mainly in the intestinal type of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas," *Pancreas*, vol. 42, no. 7, pp. 1120–1128, 2013.
54. M. Distler, T. Welsch, D. Aust, J. Weitz, and R. Grützmann, "Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN)—standards and new aspects," *Zentralbl Chir*.
55. H. Yamaguchi, Y. Kuboki, T. Hatori et al., "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*, vol. 231, no. 3, pp. 335–341, 2013.
56. Y. Sadakari, K. Ohuchida, K. Nakata et al., "Invasive carcinoma derived from the nonintestinal type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas has a poorer prognosis than that derived from the intestinal type," *Surgery*, vol. 147, no. 6, pp. 812–817, 2010.
57. G. A. Poultsides, S. Reddy, J. L. Cameron et al., "Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas," *Annals of Surgery*, vol. 251, no. 3, pp. 470–476, 2010.
58. M. Mino-Kenudson, C. Fernández-del Castillo, Y. Baba et al., "Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes," *Gut*, vol. 60, no. 12, pp. 1712–1720, 2011.
59. Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo et al., "Postoperative adjuvant chemotherapy improves survival after surgical resection for pancreatic

- carcinoma,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 12, no. 3, pp. 534–541, 2008.
60. J. Kim, K. T. Jang, S. Mo Park et al., “Prognostic relevance of pathologic subtypes and minimal invasion in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas,” *Tumour Biology*, vol. 32, no. 3, pp. 535–542, 2011.
 61. S. Fritz, C. Fernandez-del Castillo, M. Mino-Kenudson et al., “Global genomic analysis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas reveals significant molecular differences compared to ductal adenocarcinoma,” *Annals of Surgery*, vol. 249, no. 3, pp. 440–447, 2009.
 62. F. Schönleben, W. Qiu, K. C. Bruckman et al., “BRAF and KRAS gene mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma (IPMN/IPMC) of the pancreas,” *Cancer Letters*, vol. 249, no. 2, pp. 242–248, 2007.
 63. D. Mohri, Y. Asaoka, H. Ijichi et al., “Different subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasm in the pancreas have distinct pathways to pancreatic cancer progression,” *Journal of Gastroenterology*, vol. 47, no. 2, pp. 203–213, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar
 64. J. Wu, H. Matthaei, A. Maitra et al., “Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development,” *Science Translational Medicine*, vol. 3, no. 92, article 92ra66, 2011.
 65. T. Furukawa, Y. Kuboki, E. Tanji et al., “Whole-exome sequencing uncovers frequent GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas,” *Scientific Reports*, vol. 1, article 161, 2011.
 66. M. Dal Molin, H. Matthaei, J. Wu et al., “Clinicopathological correlates of activating GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 20, no. 12, pp. 3802–3808, 2013.
 67. H. D. Xiao, H. Yamaguchi, D. Dias-Santagata et al., “Molecular characteristics and biological behaviours of the oncocytic and pancreatobiliary subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasms,” *Journal of Pathology*, vol. 224, no. 4, pp. 508–516, 2011.
 68. A. A. Siddiqui, T. E. Kowalski, R. Kedika et al., “EUS-guided pancreatic fluid aspiration for DNA analysis of KRAS and GNAS mutations for the evaluation of pancreatic cystic neoplasia: a pilot study,” *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 77, no. 4, pp. 669–670, 2013.
 69. M. Kanda, S. Knight, M. Topazian et al., “Mutant GNAS detected in duodenal collections of secretin-stimulated pancreatic juice indicates the presence or emergence of pancreatic cysts,” *Gut*, vol. 62, no. 7, pp. 1024–1033, 2013.

70. M. Kanda, Y. Sadakari, M. Borges et al., "Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 11, no. 6, pp. 719.e5–730.e5, 2013.
71. K. K. Das, H. Xiao, X. Geng et al., "mAb Das-1 is specific for high-risk and malignant intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)," *Gut*, 2013.
72. S. M. Hong, N. Omura, A. Vincent et al., "Genome-wide CpG island profiling of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas," *Clinical Cancer Research*, vol. 18, no. 3, pp. 700–712, 2012.
73. T. Hara, D. Ikebe, A. Odaka et al., "Preoperative histological subtype classification of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) by pancreatic juice cytology with MUC stain," *Annals of Surgery*, vol. 257, no. 6, pp. 1103–1111, 2013.
74. M. B. Pitman, B. A. Centeno, E. S. Daglilar, W. R. Brugge, and M. Mino-Kenudson, "Cytological criteria of high-grade epithelial atypia in the cyst fluid of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms," *Cancer Cytopathology*, vol. 122, no. 1, pp. 40–47, 2014.
75. A. V. Maker, N. Katabi, M. Gonen et al., "Pancreatic cyst fluid and serum mucin levels predict dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 18, no. 1, pp. 199–206, 2011.
76. A. V. Maker, N. Katabi, L.-X. Qin et al., "Cyst fluid interleukin-1 β (IL1 β) levels predict the risk of carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas," *Clinical Cancer Research*, vol. 17, no. 6, pp. 1502–1508, 2011.
77. M. B. Pitman, P. J. Michaels, V. Deshpande, W. R. Brugge, and B. C. Bounds, "Cytological and cyst fluid analysis of small (≤ 3 cm) branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms adds value to patient management decisions," *Pancreatology*, vol. 8, no. 3, pp. 277–284, 2008.
78. W. R. Brugge, K. Lewandrowski, E. Lee-Lewandrowski et al., "Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study," *Gastroenterology*, vol. 126, no. 5, pp. 1330–1336, 2004.
79. L. A. Van Der Waaij, H. M. Van Dullemen, and R. J. Porte, "Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 62, no. 3, pp. 383–389, 2005.
80. A. Khalid, M. Zahid, S. D. Finkelstein et al., "Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 69, no. 6, pp. 1095–1102, 2009.

- 81.M. S. Sawhney, S. Devarajan, P. O'Farrel et al., "Comparison of carcinoembryonic antigen and molecular analysis in pancreatic cyst fluid,"*Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 69, no. 6, pp. 1106–1110, 2009.
- 82.Y. C. Kim, J. Y. Choi, Y. E. Chung et al., "Comparison of MRI and endoscopic ultrasound in the characterization of pancreatic cystic lesions,"*American Journal of Roentgenology*, vol. 195, no. 4, pp. 947–952, 2010.
- 83.A. J. Megibow, M. E. Baker, R. M. Gore, and A. Taylor, "The incidental pancreatic cyst,"*Radiologic Clinics of North America*, vol. 49, no. 2, pp. 349–359, 2011.
- 84.A. Khan, F. Khosa, and R. L. Eisenberg, "Cystic lesions of the pancreas,"*American Journal of Roentgenology*, vol. 196, no. 6, pp. W668–W677, 2011.
- 85.C. Molvar, A. Kayhan, H. Lakadamyali, and A. Oto, "Nonneoplastic cystic lesions of pancreas: a practical clinical, histologic, and radiologic approach,"*Current Problems in Diagnostic Radiology*, vol. 40, no. 4, pp. 141–148, 2011.
- 86.S. Gourgiotis, M. P. Ridolfini, and S. Germanos, "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas,"*European Journal of Surgical Oncology*, vol. 33, no. 6, pp. 678–684, 2007.
- 87.D. V. Sahani, R. Kadavigere, A. Saokar, C. Fernandez-del Castillo, W. R. Brugge, and P. F. Hahn, "Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management,"*Radiographics*, vol. 25, no. 6, pp. 1471–1484, 2005.
- 88.S. S. Garud and F. F. Willingham, "Molecular analysis of cyst fluid aspiration in the diagnosis and risk assessment of cystic lesions of the pancreas,"*Clinical and Translational Science*, vol. 5, no. 1, pp. 102–107, 2012.
- 89.A. Das, S. Ngamruengphong, S. Nagendra, and A. Chak, "Asymptomatic pancreatic cystic neoplasm: a cost-effectiveness analysis of different strategies of management," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 70, no. 4, pp. 690–699.e6, 2009.
- 90.SSAT Patient Care Guidelines, "Cystic neoplasms of the pancreas," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 11, no. 9, pp. 1225–1227, 2007.
- 34.M. Tanaka, C. Fernandez-del Castillo, V. Adsay, S. Chari, M. Falconi, J. Y. Jang et al., "International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas," *Pancreatology*, vol. 12, no. 3, pp. 183–197, 2012.
- 91.B. M. Weinberg, B. M. R. Spiegel, J. S. Tomlinson, and J. J. Farrell, "Asymptomatic pancreatic cystic neoplasms: maximizing survival and quality of life using Markov-based clinical nomograms," *Gastroenterology*, vol. 138, no. 2, pp. 531–540, 2010.
- 92.A. Khalid and W. Brugge, "ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 102, no. 10, pp. 2339–2349, 2007.

- 93.L. L. Berland, "The American College of Radiology strategy for managing incidental findings on abdominal computed tomography," *Radiologic Clinics of North America*, vol. 49, no. 2, pp. 237–243, 2011.
- 94.M. H. G. Katz, M. M. Mortenson, H. Wang et al., "Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence-based approach," *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 207, no. 1, pp. 106–120, 2008.
- 95.S. Vyas, S. Markar, T. M. Ezzat, and A. Ajit, "Cystic lesions of the pancreas: current trends in approach and management," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 87, no. 1025, pp. 207–214, 2011.
- 96.P. J. Allen, L. X. Qin, L. Tang, D. Klimstra, M. F. Brennan, and A. Lokshin, "Pancreatic cyst fluid protein expression profiling for discriminating between serous cystadenoma and intraductal papillary mucinous neoplasm," *Annals of Surgery*, vol. 250, no. 5, pp. 754–759, 2009.
- 97.B. B. Haab, A. Porter, T. Yue et al., "Glycosylation variants of mucins and CEACAMs as candidate biomarkers for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms," *Annals of Surgery*, vol. 251, no. 5, pp. 937–945, 2010.
- 98.J. DeWitt, "Endoscopic ultrasound-guided pancreatic cyst ablation," *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, vol. 22, no. 2, pp. 291–302, 2012.
- 99.L. S. Lee, P. A. Banks, A. M. Bellizzi, N. I. Sainani, V. Kadiyala, S. Suleiman et al., "Inflammatory protein profiling of pancreatic cyst fluid using EUS-FNA in tandem with cytokine microarray differentiates between branch duct IPMN and inflammatory cysts," *Journal of Immunological Methods*, vol. 382, no. 1-2, pp. 142–149, 2012.
- 100.S. Nissim, G. E. Idos, and B. Wu, "Genetic markers of malignant transformation in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a meta-analysis," *Pancreas*.
- 101.L. G. Lim, T. Itoi, W. C. Lim, S. J. Mesenas, D. W. Seo, J. Tan et al., "Current status on the diagnosis and management of pancreatic cysts in the Asia-Pacific region: role of endoscopic ultrasound," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 26, no. 12, pp. 1702–1708, 2011.
- 102.J. Wu, H. Matthaei, A. Maitra et al., "Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development," *Science Translational Medicine*, vol. 3, no. 92, Article ID 92ra66, 2011.
- 103.T. Furukawa, Y. Kuboki, E. Tanji, S. Yoshida, T. Hatori, M. Yamamoto et al., "Whole-exome sequencing uncovers frequent GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas," *Science Reports*, vol. 1, p. 161, 2011.



BÖLÜM 3

Kolesistoenterik Fistüllerde Güncel Tedavi Yaklaşımları

Latif Volkan Tümay¹

1. GİRİŞ

İnternal biliyer fistüller; safra kesesi veya ekstrahepatik safra yolları ile gastrointestinal sistem, komşu biliyer yapılar ya da diğer iç organlar arasında gelişen ve dış ortama açılmayan patolojik bağlantılardır. Etiyoloji çoğunlukla kronik taş hastalığı olmakla birlikte, peptik ülser hastalığı, malignite, inflamatuvar hastalıklar, travma ve iyatrojenik nedenler de internal biliyer fistül gelişimine yol açabilir. Fistül tiplerinin dağılımı hasta seçimine, etiyolojik özelliklere, tanı yöntemlerine ve sınıflama biçimine göre değişebilir; ERCP ve modern hepatobilier görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanıldığı bazı serilerde koledokoduodenal fistül oranı %62'ye kadar bildirilmiştir (Yamashita et al., 1997).

Bu kitap bölümünün odağını oluşturan kolesistoenterik fistüller (KEF), safra kesesi ile gastrointestinal sistemin herhangi bir segmenti arasında gelişen fistüllerdir. Bu grup içinde en sık kolesistoduodenal fistül, ikinci sıklıkta ise kolesistokolik fistül görülür. Kolesistogastrik, kolesistojejunal, kolesistoileal ve kompleks fistüller daha düşük oranlarda bildirilmiş olup, bu alt tiplere ilişkin literatür çoğunlukla küçük seriler ve olgu sunumlarına dayanmaktadır.

KEF'lerin büyük çoğunluğu kronik kalkülöz kolesistit zemininde gelişir. Uzun süreli kolelitiazis, tekrarlayan inflamasyon, komşu organlara adezyon, basınç nekrozu ve doku erozyonu fistül oluşumunun temel patofizyolojik basamaklarını oluşturur. Bununla birlikte bu patolojinin yalnızca benign taş hastalığına bağlı geliştiğini kabul etmek eksik olduğu kadar cerrahi açıdan da riskli bir yaklaşımdır. Primer safra kesesi karsinomu, kolon kanseri veya mide kanseri de komşu organ invazyonu ve fistülizasyon ile KEF tablosu oluşturabilir. Bu nedenle KEF saptanan her hastada, özellikle atipik görüntüleme bulguları, infiltratif doku, anemi, kilo kaybı, kitle şüphesi veya intraoperatif şüpheli doku varlığında malign fistülizasyon olasılığı değerlendirilmelidir.

Klinik tablo fistülün anatomik tipine ve gelişen komplikasyonlara göre değişir. Kolesistoduodenal fistüllerde safra taşı ileusu ve Bouveret sendromu daha sık görülürken, kolesistokolik fistüllerde kronik diyare, malabsorpsiyon, yağda eriyen vitamin eksiklikleri ve kolonik safra taşı ileusu ön planda olabilir.

¹ Genel Cerrahi Doçenti, İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-6206-9332

Bu nedenle KEF'ler yalnızca anatomik bir fistül problemi olarak değil; tanı, komplikasyon yönetimi ve intraoperatif cerrahi karar verme problemi olarak ele alınmalıdır.

Kolesistoenterik fistüller, görülme sıklığının düşük olmasına rağmen cerrahi pratiğinde özel bir öneme sahiptir; çünkü bu olgularda tanı çoğu zaman ameliyat öncesinde kesinleşmez ve cerrah beklenmedik biçimde fistül ile karşılaşabilir. Cerrahın hangi hastalarda fistülden şüphelenmesi gerektiğini, hangi intraoperatif bulguların benign inflamatuvar fistül lehine olduğunu, hangi bulguların malignite olasılığını düşündürdüğünü ve hangi koşullarda primer onarım, sınırlı cerrahi, segmenter rezeksiyon veya en-blok onkolojik rezeksiyon gerektiğini bilmesi hasta güvenliği açısından kritik öneme sahiptir.

Bu bölümde KEF'lerin epidemiyolojisi, benign ve malign etiyolojileri, etiyopatogenezi, anatomik sınıflandırması, klinik özellikleri, tanısal yöntemleri ve güncel tedavi yaklaşımları cerrahi karar verme perspektifiyle ele alınacaktır. Özellikle preoperatif tanının sınırlı kaldığı ve intraoperatif kararların tedavi sonucunu belirlediği durumlarda, cerrahın primer onarım, rezeksiyon, sınırlı cerrahi, tek aşamalı yaklaşım veya onkolojik en-blok rezeksiyon seçenekleri arasında nasıl karar vermesi gerektiği vurgulanacaktır.

2. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE ETİYOPATOGENEZ

2.1. Epidemiyoloji

Kolesistoenterik fistül insidansı; kullanılan tanı yöntemi, hasta grubu, cerrahi serinin niteliği ve fistül tanımına göre değişmektedir. Modern serilerde KEF sıklığı kolelitiazisli hastalarda yaklaşık %3–5, tüm biliyer operasyonlar içinde ise yaklaşık %0,15–4,8 aralığında bildirilmiştir (Huang et al., 2022). Daha eski otopsi ve cerrahi serilerde kolesistointestinal fistül insidansının otopsilerde %0,1–0,5, kolesistektomi serilerinde ise %1,2–5 düzeyine ulaşabildiği bildirilmiştir. Bu geniş aralık; tanı kriterleri, cerrahi endikasyonlar, hasta popülasyonlarının heterojenliği ve bazı olguların asemptomatik kalabilmesi ile ilişkilidir.

KEF'lerin anatomik dağılımında en sık form kolesistoduodenal fistüldür. Glenn ve arkadaşlarının 105 olguluk klasik serisinde biliyoenterik fistül insidansı %0,9 olarak bildirilmiş; fistüllerin %77'sinin kolesistoduodenal, %15'inin ise kolesistokolik olduğu gösterilmiştir (Glenn et al., 1981). Costi ve arkadaşlarının 231 olguluk kolesistokolik fistül derlemesinde ise kolesistokolik fistüllerin KEF'ler içindeki oranı %8–26,5 olarak verilmiştir (Costi et al., 2009). Kolesistogastrik fistüller ve daha distal enterik fistüller, kolesistoduodenal ve kolesistokolik fistüllere göre daha düşük oranlarda bildirilmiştir.

KEF'ler çoğunlukla ileri yaş grubunda ve kadınlarda görülür. Bu dağılım, safra taşı hastalığının kadınlarda daha sık olması ve fistül oluşumunun genellikle kronik inflamasyon sonucunda gelişmesiyle açıklanır. İleri yaş ve eşlik eden

komorbiditeler, özellikle safra taşı ileusu gelişen hastalarda tedavi stratejisinin belirlenmesinde önem taşır (Inukai, 2019; Reisner & Cohen, 1994).

KEF’lerde preoperatif tanı oranı sınırlıdır ve olguların önemli bir kısmı intraoperatif olarak tanınır. Li ve arkadaşlarının 29 olguluk laparoskopik KEF serisinde preoperatif tanı oranı %31 olarak bildirilmiş; olguların yaklaşık %69’unda tanı ameliyat sırasında kesinleşmiştir (Li et al., 2017). Huang ve arkadaşlarının güncel serisinde de preoperatif tanının güç olduğu ve cerrahi yönetimde intraoperatif kararların belirleyici olabileceği vurgulanmıştır (Huang et al., 2022). Bu nedenle epidemiyolojik veriler yalnızca hastalığın sıklığını değil, aynı zamanda tanısız şüphenin ve intraoperatif hazırlığın önemini de ortaya koymaktadır.

2.2. Etiyoloji

Kolesistoenterik fistüllerin etiyolojisinde benign inflamatuvar nedenler, malign nedenler ve daha düşük oranlarda görülen iyatrojenik/travmatik nedenler rol oynamaktadır.

2.2.1. Benign inflamatuvar nedenler

KEF’lerin en sık benign etiyojik nedeni kronik kalkülöz kolesistittir. Safra kesesinde uzun süre kalan taşlar tekrarlayan inflamasyon ataklarına yol açar. Bu süreç safra kesesi duvarında kalınlaşma, fibrozis, safra kesesinin fibrotik ve kontrakte hale gelmesi ve çevre organlarla yoğun adezyon gelişimine neden olur. Özellikle Hartmann poşu veya infundibulumda impakte taş varlığında safra kesesi duodenum, kolon veya mide gibi komşu gastrointestinal organlarla yakın temas haline gelir; devam eden inflamasyon, mekanik bası, basınç nekrozu ve doku erozyonu sonucunda fistül traktı gelişebilir.

Benign inflamatuvar nedenler içinde başlıca durumlar şunlardır:

- Kronik kalkülöz kolesistit
- Tekrarlayan akut kolesistit atakları
- Büyük veya impakte safra taşları
- Mirizzi sendromu
- Ksantogranülatöz kolesistit
- Daha düşük oranda peptik ülser penetrasyonu

2.2.2. Malign nedenler

Malignite, KEF etiyojisinde benign taş hastalığına göre daha az sıklıkta görülür; ancak cerrahi yaklaşımı kökten değiştirdiği için ayrı başlık altında ele alınmalıdır. Literatürde KEF ile ilişkili kanser oranlarının bazı serilerde yaklaşık %3–14 arasında bildirildiği ifade edilmiştir (Ha et al., 2015). Bu nedenle özellikle

yaşlı hastada, atipik radyolojik bulgular, kitle görünümü, düzensiz safra kesesi duvar kalınlaşması, fistül hattında sert-infiltratif doku, lenfadenopati, açıklanamayan kilo kaybı veya anemi varsa malignite olasılığı mutlaka değerlendirilmelidir.

Malign fistülizasyon üç ana mekanizma ile gelişebilir:

- 1. Primer safra kesesi kanseri kaynaklı fistülizasyon:**
Safra kesesi adenokarsinomu duodenum, kolon veya mideye doğrudan invaze olarak KEF oluşturabilir. Bu durumda patoloji benign taş hastalığının komplikasyonu değil, lokal ileri safra kesesi kanseridir. Karaciğer yatağı tutulumu, lenfadenopati veya infiltratif kitle görünümü eşlik edebilir ve cerrahi planı doğrudan etkiler. Wang ve arkadaşlarının 1973–2023 yılları arasındaki literatürü değerlendirdikleri derlemede safra kesesi kanserine bağlı KEF olgularının çoğunda histolojinin adenokarsinom olduğu ve en sık fistül lokalizasyonunun duodenum olduğu bildirilmiştir (Wang et al., 2023).
- 2. Kolon kanserinin safra kesesine invazyonu veya fistülizasyonu:**
Kolon kanserinin safra kesesine doğrudan invazyonu veya fistülizasyonu için literatürde güvenilir bir görülme oranı tanımlanmamıştır; bu durum çoğunlukla hepatik fleksura veya proksimal transvers kolon tümörlerine ait olgu sunumları düzeyinde bildirilmektedir. Buna karşılık kolon kanserinde komşu organ invazyonu genel olarak T4b hastalık kapsamında değerlendirilir ve bu olgularda temel cerrahi prensip, tümörün yapışık olduğu organdan ayrılmaya çalışılmaması ve R0 hedefli en-blok rezeksiyon yapılmasıdır.
- 3. Mide kanserinin safra kesesine invazyonu veya fistülizasyonu:**
Distal mide veya antrum tümörleri safra kesesine ya da komşu hepatobilier yapılara invaze olabilir. Bu durumda yaklaşım, mide kanseri cerrahisi prensipleri ve R0 rezeksiyon hedefi doğrultusunda planlanmalıdır. Mide tarafında ülseratif, infiltratif veya kitle görünümü bulunan olgularda benign kolesistogastrik fistül kabulüyle ilerlenmemeli; histolojik doğrulama ve onkolojik cerrahi seçenekleri değerlendirilmelidir.

2.2.3. İyatrojenik ve travmatik nedenler

İyatrojenik ve travmatik nedenler, KEF etiyolojisinde benign taş hastalığı ve maligniteye göre daha düşük oranlarda görülür. Geçirilmiş hepatobilier cerrahiler, endoskopik veya perkütan biliyer girişimler, perkütan kolesistostomi, abdominal travmalar ve yabancı cisim reaksiyonları nadiren biliyer sistem ile gastrointestinal sistem arasında anormal ileti gelişimine katkıda bulunabilir.

Bu grupta fistül gelişimi çoğu zaman tek başına girişimsel işlemin doğrudan sonucu olmaktan çok; önceden var olan inflamasyon, adezyon, doku frajilitesi, enfeksiyon, drenaj kateteri ilişkili irritasyon veya geçirilmiş cerrahiye bağlı anatomik değişikliklerle birlikte ortaya çıkar. Bu nedenle geçirilmiş hepatobilier girişim veya travma öyküsü olan hastalarda pnömobili, beklenmeyen gastrointestinal-biliyer kontrast geçişi, persistan safra drenajı, tekrarlayan enfeksiyon veya açıklanamayan biliyer semptomlar saptandığında iyatrojenik ya da travma ilişkili fistül olasılığı ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.

2.3. Etiyopatogenez

Benign KEF gelişimi genellikle yıllar içinde ilerleyen kronik inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilir; ancak fistül oluşumu için literatürde doğrulanmış bir ortalama süre veya kesin yıl eşiği tanımlanmamıştır. Bu nedenle patogeneizde belirleyici olan tek başına hastalık süresi değil; büyük veya impakte taş varlığı, tekrarlayan akut ataklar, kronik inflamasyon, komşu organlara adezyon, basınç nekrozu ve doku erozyonudur (Glenn et al., 1981; Inukai, 2019).

Tekrarlayan akut kolesistit atakları fistül gelişimini kolaylaştıran önemli bir mekanizma olarak kabul edilir. Her inflamasyon atağı safra kesesi duvarında hasar, fibrozis ve çevre organlarla adezyon gelişimini artırabilir. Bununla birlikte literatürde KEF gelişimi için belirlenmiş bir atak sayısı eşiği yoktur. Bu nedenle “kaç atak sonrası fistül gelişir?” sorusuna sayısal bir yanıt vermek mümkün değildir; risk daha çok inflamasyonun kronikleşmesi, taşın impakte olması, taş boyutu ve komşu organla sürekli temas üzerinden değerlendirilmelidir.

Gangrenöz kolesistit, safra kesesi duvarında transmural nekroz ve perforasyon riskini artıran ağır bir akut inflamasyon formudur. Bu nedenle teorik olarak sınırlanmış perforasyon ve komşu organa fistülizasyon için uygun bir zemin oluşturabilir. Ancak mevcut literatürde gangrenöz kolesistitte KEF gelişimini yüzde olarak ortaya koyan güçlü seri verisi sınırlıdır. KEF’lerin klasik ve baskın mekanizması akut gangrenöz kolesistitten çok kronik kalkülöz kolesistit, impakte taş, tekrarlayan inflamasyon, adezyon ve basınç nekrozu sürecidir.

Malign fistülizasyonda ise temel olay tümörün komşu organa doğrudan invazyonudur. Primer safra kesesi kanserinde tümör duodenum, kolon veya mideye ilerleyerek fistül oluşturabilir. Kolon veya mide kanserinde ise primer gastrointestinal tümör safra kesesine invaze olabilir. Bu ayrım yalnızca patogeneiz açısından değil, cerrahi tedavi açısından da kritiktir: seçilmiş benign fistüllerde primer onarım veya sınırlı cerrahi yeterli olabilirken, malign fistülizasyonda primer organa göre R0 hedefli en-blok onkolojik rezeksiyon gerekir.

Mirizzi sendromu etiyopatogeneizde özel bir yere sahiptir. Hartmann poşu veya sistik kanalda impakte taş, önce ana hepatik kanal veya koledok üzerine dıştan bası yapar; inflamasyon ilerledikçe kolesistobiliyer fistül ve bazı olgularda KEF gelişebilir. Beltrán, Csendes ve Cruces’in modifiye sınıflamasında Tip V

Mirizzi sendromu, KEF varlığı ile tanımlanır; Tip Va safra taşı ileusu olmadan, Tip Vb ise safra taşı ileusu ile birlikte olan formdur (Beltrán, Csendes, & Cruces, 2008).

3. SINIFLANDIRMA VE ANATOMİK ÖZELLİKLER

Kolesistoenterik fistüller, safra kesesinin ilişkili olduğu gastrointestinal segmente göre sınıflandırılır. Bu sınıflama yalnızca anatomik bir tanımlama değildir; klinik prezentasyon, komplikasyon riski, preoperatif tanı olasılığı ve cerrahi strateji açısından belirleyicidir. En sık görülen form kolesistoduodenal fistüldür; bunu kolesistokolik fistül izler. Kolesistogastrik, kolesistojejunal, kolesistoileal ve kompleks veya çoklu fistüller ise daha düşük oranlarda bildirilmiş olup, bu alt tiplere ilişkin literatür çoğunlukla küçük seriler ve olgu sunumlarına dayanmaktadır (Tablo 1).

3.1. Kolesistoduodenal fistül

Kolesistoduodenal fistül, en sık görülen KEF tipidir. Glenn ve arkadaşlarının klasik serisinde biliyoenterik fistüllerin %77'si kolesistoduodenal lokalizasyonda bildirilmiştir (Glenn et al., 1981). Güncel serilerde de bu alt tip çoğunlukla baskın form olarak yer almaktadır.

Genellikle Hartmann poşu veya infundibulum ile duodenumun birinci kısmı arasında gelişir. Safra kesesi ile duodenum arasındaki yakın anatomik komşuluk, kronik inflamasyon ve impakte taşın bası etkisi bu lokalizasyonu açıklayan temel faktörlerdir. Klinik olarak safra taşı ileusu ve Bouveret sendromu ile yakından ilişkilidir. Gastrointestinal sisteme geçen büyük taşlar distal ince bağırsakta impakte olarak safra taşı ileusuna, pilor veya proksimal duodenum düzeyinde impakte olarak ise Bouveret sendromuna neden olabilir.

Cerrahi açıdan kolesistoduodenal fistüller özellikle önemlidir. Duodenal duvar inflamasyon nedeniyle frajil olabilir; fistülün ayrılması sırasında duodenal yaralanma, duodenal kaçak, safra yolu yaralanması ve güvenli Calot diseksiyonunun sağlanamaması gibi sorunlarla karşılaşılabilir. Bu nedenle yoğun inflamasyon, ileri yaş, yüksek ASA skoru, sepsis veya frajil duodenal doku varlığında definitif anatomik onarım yerine sınırlı ve güvenli cerrahi stratejiler tercih edilebilir.

3.2. Kolesistokolik fistül

Kolesistokolik fistül, KEF'ler içinde ikinci sıklıkta görülen ana alt tiptir. Glenn ve arkadaşlarının klasik serisinde oran %15 olarak bildirilmiş, Costi ve arkadaşlarının 231 olguluk derlemesinde ise kolesistokolik fistüllerin KEF'ler içindeki payı %8–26,5 olarak verilmiştir (Costi et al., 2009; Glenn et al., 1981).

En sık hepatik fleksura veya proksimal transvers kolon ile ilişkilidir. Kolesistokolik fistüllerin klinik davranışı kolesistoduodenal fistüllerden farklıdır. Elektif veya subakut olgularda mekanik obstrüksiyondan çok kronik diyare, kilo

kaybı, steatore ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri ön planda olabilir. Bunun temel mekanizması safra asitlerinin terminal ileumdaki normal geri emilim basamağını bypass ederek doğrudan kolona ulaşması ve kolonik sekresyonu artırmasıdır. Vitamin K malabsorpsiyonuna bağlı koagülopati düşük oranlı ancak klinik açıdan dikkat çekici bir bulgu olabilir.

Kolesistokolik fistüller preoperatif dönemde tanınması en güç alt tiplerden biridir. Costi ve arkadaşlarının derlemesinde preoperatif tanının düşük olduğu, kronik diyarenin elektif hastalarda önemli bir klinik ipucu olduğu ve olguların yaklaşık dörtte birinin akut başlangıçla, çoğunlukla safra taşı ileusu tablosuyla prezente olduğu bildirilmiştir (Costi et al., 2009). Bu nedenle kronik diyare, pnömobil, açıklanamayan kilo kaybı, malabsorpsiyon bulguları veya kolon düzeyinde safra taşı obstrüksiyonu olan hastalarda kolesistokolik fistül ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Cerrahi açıdan temel karar primer kolon onarımı ile segmenter kolektomi arasındadır. Kolon canlı, defekt sınırlı, doku perfüzyonu iyi ve yaygın kontaminasyon yoksa primer onarım genellikle yeterlidir. Buna karşılık kolon devitalizasyonu veya iskemisi, geniş doku kaybı, ciddi divertiküler hastalık veya striktür, serbest perforasyon, fekal peritonit, kontrolsüz sepsis ya da malignite şüphesi varsa segmenter kolektomi tercih edilmelidir. Bu karar noktası tedavi bölümünde ayrıca ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

3.3. Kolesistogastrik fistül

Kolesistogastrik fistül, KEF'ler içinde düşük oranlarda bildirilen bir alt tiptir; literatürde yaklaşık %2 düzeyinde olduğu ifade edilmekle birlikte, bu oran çoğunlukla küçük seriler ve olgu derlemelerine dayanmaktadır (Boland et al., 2013). Genellikle safra kesesi ile mide antrumu arasında gelişir.

Klinik olarak epigastrik ağrı, bulantı, kusma, dispepsi veya erken doyma ile prezente olabilir. Büyük safra taşlarının mide, pilor veya proksimal duodenum düzeyinde impakte olması Bouveret sendromuna yol açabilir. Bu nedenle kolesistogastrik fistül, özellikle gastrik çıkış obstrüksiyonu bulguları olan hastalarda kolesistoduodenal fistül ile birlikte ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Mide tarafında ülseratif, infiltratif veya kitle benzeri görünüm varsa primer mide malignitesi ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Cerrahi açıdan mide duvarı canlı ve doku kalitesi uygunsa primer onarım yapılabilir. Buna karşılık malignite şüphesi varsa benign fistül cerrahisi prensipleriyle ilerlenmemeli; intraoperatif frozen section, histolojik doğrulama ve primer organa göre onkolojik cerrahi ilkeleri gündeme alınmalıdır.

3.4. Kolesistojejunal, kolesistoileal ve kompleks fistüller

Kolesistojejunal ve kolesistoileal fistüller, kolesistoduodenal ve kolesistokolik fistüllere göre daha düşük oranlarda bildirilen KEF alt tipleridir.

Bu gruba ilişkin literatür çoğunlukla küçük seriler ve olgu sunumlarına dayanmaktadır. Klinik olarak daha çok safra taşı ileusu veya nonspesifik mekanik bağırsak obstrüksiyonu ile prezente olabilirler.

Kompleks fistüller, safra kesesinin aynı anda birden fazla gastrointestinal segment ile ilişkili olduğu durumlardır. Örneğin kolesistoduodenal ve kolesistokolik fistül birlikteliği görülebilir. Bu olgularda inflamasyon alanı daha geniştir; komşu organ yaralanması, safra yolu yaralanması, kontaminasyon, uzamış operasyon süresi ve malignite ayırıcı tanısı açısından risk artar.

Kompleks fistüllerde cerrahi strateji yalnızca fistül anatomisine göre belirlenmemelidir. Hastanın fizyolojik rezervi, obstrüksiyon varlığı, kontaminasyon derecesi, gastrointestinal organ duvarlarının canlılığı, safra yolu tutulumu ve malignite şüphesi birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle kompleks fistüllerde amaç her zaman anatomik olarak tam düzeltme yapmak değil; hastanın genel durumuna ve lokal doku güvenliğine uygun, en güvenli cerrahi stratejiyi seçmektir.

Tablo 1. Kolesistoenterik Fistül Tipleri ve Bildirilen Oranlar

Fistül tipi	Bildirilen oran / kaynak	Klinik önem	Cerrahi açıdan kritik nokta
Kolesistoduodenal fistül	Glenn serisinde %77	Safra taşı ileusu, Bouveret sendromu	Duodenal yaralanma, duodenal kaçak ve safra yolu yaralanması riski
Kolesistokolik fistül	Glenn serisinde %15; Costi derlemesinde KEF içinde %8–26,5	Diyare, malabsorpsiyon, kolonik safra taşı ileusu	Primer kolon onarımı mı, segmenter kolektomi mi kararı
Kolesistogastrik fistül	Bazı derlemelerde yaklaşık %2	Epigastrik yakınmalar, kusma, Bouveret sendromu	Mide malignitesi ayırıcı tanısı; gerekirse frozen section
Kolesistojejunal / kolesistoileal fistül	Klasik serilerde düşük oran; çoğunlukla olgu sunumu/küçük seri düzeyi	Safra taşı ileusu, nonspesifik obstrüksiyon	Tanı çoğu zaman intraoperatif
Kompleks / çoklu fistüller	Küçük seri ve olgu sunumu düzeyi	Çoklu organ tutulumu, değişken klinik tablo	Multiviseral cerrahi planlama ve malignite ayırıcı tanısı

Kaynak: Glenn, Reed ve Grafe, 1981; Costi ve arkadaşları, 2009; Boland ve arkadaşları, 2013; Liu ve arkadaşları, 2022.

3.5. Mirizzi sendromu ile ilişkili kolesistoenterik fistüller

Mirizzi sendromu, KEF'lerle ilişkili olabilen özel bir durumdur. Hartmann poşu veya sistik kanalda impakte taşın oluşturduğu kronik inflamasyon ve bası, önce safra yolu basısına veya kolesistobiliyer fistüle; bazı olgularda ise

duodenum, kolon veya mide gibi komşu gastrointestinal organlara fistülizasyona yol açabilir.

Beltrán, Csendes ve Cruces'in modifiye sınıflamasında Tip V Mirizzi sendromu, KEF varlığı ile tanımlanır. Tip Va'da KEF vardır ancak safra taşı ileusu yoktur; Tip Vb'de ise KEF safra taşı ileusu ile birliktedir (Beltrán et al., 2008). Bu ayrım cerrahi açıdan önemlidir; çünkü Tip Vb olgularda öncelik çoğu zaman bağırsak obstrüksiyonunun güvenli biçimde giderilmesidir.

Mirizzi Tip V olgularında Calot anatomisi ileri derecede bozulmuş olabilir ve safra yolu yaralanması riski artar. Bu nedenle preoperatif anatomik değerlendirme, güvenli kolesistektomi prensipleri, düşük konversiyon eşiği ve gerektiğinde hepatobilier cerrahi desteği önemlidir. Cerrahi hedef, laparoskopik tamamlanma başarısından çok safra yolu yaralanmasını önlemek ve hastanın fizyolojik durumuna uygun en güvenli yaklaşımı seçmektir.

4. KLİNİK BULGULAR

Kolesistoenterik fistüllerin klinik prezentasyonu geniş bir spektrum gösterir. Hastalar tamamen asemptomatik olabileceği gibi kronik biliyer semptomlar, nonspesifik gastrointestinal yakınmalar, tekrarlayan kolanjit, kronik diyare, malabsorpsiyon, safra taşı ileusu veya Bouveret sendromu ile başvurabilir. Klinik tabloyu belirleyen temel faktörler fistülün anatomik tipi, fistül çapı, safra taşının gastrointestinal sisteme geçip geçmediği, taşın impaksiyon yeri, eşlik eden Mirizzi sendromu ve malignite olasılığıdır.

Bu hastalık grubunda tanının önemi yalnızca preoperatif dönemde fistülün doğrudan gösterilmesiyle sınırlı değildir. KEF'lerin önemli bir bölümü ameliyat sırasında saptandığından, cerrahın kronik taşlı kolesistit, atrofik veya kontrakte safra kesesi, yoğun perikolesistik inflamasyon, duodenum veya kolonla ayrılması güç adezyon, pnömobilite, açıklanamayan mekanik bağırsak obstrüksiyonu, kronik diyare ve tekrarlayan kolanjit gibi bulgular karşısında fistül olasılığını ameliyat öncesinde veya ameliyat sırasında akılda tutması gerekir.

Ameliyat sırasında beklenmedik bir KEF ile karşılaşıldığında, planlanan kolesistektomi rutin biçimde tamamlanmaya çalışılmamalı; cerrahi strateji yeniden değerlendirilmelidir. Cerrah, fistülün benign inflamatuvar mı yoksa malignite ilişkili mi olduğunu, komşu organ duvarının primer onarıma uygunluğunu, obstrüksiyon varsa obstrüksiyon kontrolüyle yetinilip yetinilmeyeceğini ve hastanın fizyolojik rezervine göre sınırlı cerrahi ile definitif onarım arasındaki dengeyi belirlemelidir.

Bu nedenle preoperatif tanısız şüphe, cerrahın intraoperatif hazırlığını ve karşılaşılan fistüle yönelik tedavi stratejisini doğrudan etkiler.

5. TANISAL YÖNTEMLER

Kolesistoenterik fistüllerde tanı; klinik şüphe, laboratuvar değerlendirme, radyolojik inceleme, seçilmiş endoskopik yöntemler ve gerektiğinde intraoperatif bulguların birlikte yorumlanmasıyla konur. Preoperatif tanı her zaman mümkün olmadığından, değerlendirme yalnız fistül traktını göstermeye değil; komplikasyonları, eşlik eden biliyer patolojileri ve malignite uyarı bulgularını belirlemeye de yönelmelidir.

Laboratuvar incelemeleri destekleyici, radyolojik yöntemler tanı ve cerrahi planlama açısından temel, endoskopik yöntemler ise seçilmiş klinik durumlarda tanısallık veya terapötik tamamlayıcı araçlar olarak kullanılmalıdır (Tablo 2).

5.1 Laboratuvar Bulguları

KEF'lere özgü tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Lökositoz, C-reaktif protein yüksekliği, elektrolit bozuklukları, prerenal azotemi ve hemokonsantrasyon; inflamasyon, sepsis, obstrüksiyon ve dehidratasyonun derecesini değerlendirmede yararlıdır. Kolanjit veya biliyer obstrüksiyon eşlik ediyorsa kolestatik enzimler ve bilirubin yükselebilir. Kolesistokolik fistüllerde kronik diyare ve malabsorpsiyona bağlı elektrolit dengesizlikleri, kilo kaybı ve nadiren vitamin K eksikliğine bağlı koagülopati görülebilir. Açıklanamayan anemi veya belirgin kilo kaybı malignite ayırıcı tanısı açısından ayrıca değerlendirilmelidir.

5.2 Radyolojik İnceleme

Radyolojik incelemede temel hedef fistülü doğrudan göstermekten ibaret değildir. Pnömobili, safra kesesi morfolojisi, ektopik taş, obstrüksiyon seviyesi, bağırsak komplikasyonları, Mirizzi sendromu, koledok taşı ve malignite uyarı bulguları birlikte değerlendirilmelidir.

5.2.1 Direkt Karın Grafisi

Direkt karın grafisi mekanik bağırsak obstrüksiyonu şüphesinde hızlı bir başlangıç değerlendirmesi sağlayabilir; ancak KEF ve safra taşı ileusu tanısındaki duyarlılığı sınırlıdır. Safra taşı ileusunun klasik bulgusu mekanik obstrüksiyon, pnömobili ve ektopik safra taşından oluşan Rigler triadıdır (Rigler et al., 1941). Bu triad özgül olsa da direkt grafide tüm bulguların birlikte görülme oranı düşüktür; Lassandro ve arkadaşlarının çalışmasında triad direkt grafide yalnız %14,8 oranında gösterilebilmiştir (Lassandro et al., 2004). Klinik şüphe devam ediyorsa değerlendirme kontrastlı abdominal BT ile tamamlanmalıdır.

5.2.2 Ultrasonografi (USG)

USG kolelitiazis, safra kesesi duvar kalınlaşması, perikolesistik sıvı, pnömobili ve atrofik/kontrakte safra kesesi gibi bulguları gösterebilir. Ancak bağırsak gazı, distandü bağırsak ansları ve fistül traktını doğrudan göstermedeki zorluklar nedeniyle KEF veya safra taşı ileusu şüphesinde BT'nin yerini tutmaz.

5.2.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kontrastlı abdominal BT, safra taşı ileusu ve komplike KEF şüphesinde temel görüntüleme yöntemidir. BT taşın lokalizasyonu, boyutu ve sayısı; obstrüksiyon seviyesi; pnömobili; fistül anatomisi; bağırsak iskemi/perforasyon bulguları ve malignite şüphesi açısından cerrahi planlamaya doğrudan katkı sağlar.

Safra taşı ileusu tanısında BT'nin duyarlılığı yaklaşık %90–93, özgüllüğü %100 ve doğruluğu %99 olarak bildirilmiştir. Yu ve arkadaşlarının çalışmasında BT duyarlılığı %93, özgüllüğü %100 ve doğruluğu %99; Lassandro ve arkadaşlarının çalışmasında ise Rigler triadının BT ile gösterilme oranı %77,8 olarak bildirilmiştir (Lassandro et al., 2004; Yu et al., 2005). BT değerlendirmesinde yalnız obstrüksiyon seviyesine değil, tüm gastrointestinal sistemde ek ektopik taş varlığına da dikkat edilmelidir.

5.2.4 Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP)

MRCP, Mirizzi sendromu şüphesi, safra yolu basısı, kolesistobiliyer fistül olasılığı, koledok taşı veya cerrahi planlama için safra yolu anatomisinin netleştirilmesi gereken stabil hastalarda yararlıdır. Akut mekanik bağırsak obstrüksiyonu veya safra taşı ileusu şüphesinde ise ilk tercih genellikle BT'dir.

5.2.5 Kolesistostomi Tüp Kolanjiyografisi / Fistülografi

Akut kolesistit nedeniyle perkütan kolesistostomi uygulanmış hastalarda tüp kolanjiyografisi veya fistülografi seçilmiş durumlarda biliyer anatomi ve olası anormal ileti hakkında bilgi sağlayabilir. Kateterden verilen kontrastın doğrudan duodenum, kolon veya mideye geçmesi KEF açısından tanı koydurucu kabul edilebilir.

Bununla birlikte mevcut veriler, tüm kolesistostomili hastalara yalnız okült fistül taraması amacıyla rutin fistülografi yapılmasını desteklemez. Klamp testi başarısızlığı, devam eden semptom, beklenmeyen pnömobili, yüksek debili safra drenajı, koledok taşı veya safra yolu obstrüksiyonu şüphesi varsa seçici tüp kolanjiyografisi tanısal katkı sağlayabilir. Negatif inceleme dar, intermittan veya taşla tıkalı bir fistülü kesin dışlamaz.

5.3 Endoskopik İnceleme

Endoskopik yöntemler rutin tarama aracı değildir; ancak uygun klinik senaryoda tanı ve tedaviye katkı sağlar. ERCP daha çok kolanjit, koledok taşı, biliyer obstrüksiyon veya drenaj gereksiniminde; üst gastrointestinal endoskopi Bouveret sendromu veya gastrik çıkış obstrüksiyonunda; kolonoskopi ise kolesistokolik fistül, kolonik safra taşı ileusu, kronik diyare, açıklanamayan anemi veya kolon malignitesi şüphesinde kullanılır.

5.3.1 ERCP

ERCP günümüzde esas olarak terapötik rol taşır. Kolanjit, koledok taşı, biliyer obstrüksiyon, Mirizzi sendromu şüphesi veya biliyer drenaj gereksinimi olan hastalarda sfinkterotomi, taş ekstraksiyonu, stentleme veya drenaj amacıyla uygulanabilir; yalnız tanı amacıyla rutin kullanılmamalıdır.

5.3.2 Üst Gastrointestinal Endoskopi

Üst gastrointestinal endoskopi özellikle Bouveret sendromunda önemlidir. Mide retansiyonu, pilor veya duodenumda impakte taş, fistül ağzı, mukozal ülserasyon veya kanama odağı görülebilir. Seçilmiş olgularda mekanik, elektrohidrolik veya lazer litotripsi ve taş ekstraksiyonu denenebilir; ancak başarısız veya uzayan endoskopik girişimler cerrahi tedaviyi geciktirmemelidir (Ong et al., 2020).

5.3.3 Kolonoskopi

Kolonoskopi rutin tanı yöntemi değildir; ancak kolesistokolik fistül, kolonik safra taşı ileusu, açıklanamayan anemi veya kolon malignitesi şüphesinde değerli olabilir. Seçilmiş stabil hastalarda kolonoskopik taş çıkarılması veya litotripsi denenebilir; kolon iskemisi, serbest perforasyon, peritonit, ciddi striktür veya malignite şüphesinde cerrahi tedavi gerekir.

5.4 Malignite Açısından Tanısal Uyarı Bulguları

Kolesistoenterik fistüllerin çoğu benign inflamatuvar nedenlerle gelişse de düzensiz/nodüler safra kesesi duvar kalınlaşması, kitle görünümü, sert-infiltratif veya kolay kanayan fistül hattı, karaciğer yatağı invazyonu, bölgesel lenfadenopati, kolon veya mide lümeninde tümöral lezyon, açıklanamayan kilo kaybı ve demir eksikliği anemisi malignite açısından uyarıcıdır. Bu bulgular varlığında benign fistül yaklaşımı yerine histolojik doğrulama, frozen section/dondurulmuş kesit incelemesi ve primer organa göre onkolojik cerrahi planlama gündeme alınmalıdır.

Tablo 2. Kolesistoenterik Fistüllerde Tanısal Yöntemlerin Karşılaştırılması

Yöntem	Başlıca avantaj	Başlıca sınırlılık	En uygun kullanım alanı
Direkt karın grafisi	Hızlı, kolay ulaşılır; obstrüksiyon ve pnömobili gösterebilir	Rigler triadının tam görülme oranı düşüktür	İlk değerlendirme, mekanik obstrüksiyon şüphesi
Ultrasonografi	Kolelitiazis ve safra kesesi patolojilerini gösterir	Bağırsak gazı ve distansiyon nedeniyle fistül/ektopik taş tanısında sınırlıdır	Biliyer hastalığın başlangıç değerlendirmesi
Kontrastlı BT	Yüksek tanısal performans; taş, obstrüksiyon, fistül, komplikasyon ve malignite bulgularını değerlendirebilir	Radyasyon ve kontrast kullanımı	Safra taşı ileusu, komplike fistül, cerrahi planlama

MRCP	Safra yolları ve biliyer anatomi için noninvaziv değerlendirme	Akut obstrüksiyonda ilk tercih değildir; erişim ve süre sınırlılığı olabilir	Mirizzi sendromu, safra yolu anatomisi, elektif planlama
ERCP	Tanı yanında biliyer drenaj, sfinkterotomi, stent ve taş tedavisi sağlayabilir	İnvazivdir; yalnız tanı amacıyla rutin kullanılmamalıdır	Kolanjit, koledok taşı, biliyer drenaj gereksinimi
Üst GIS endoskopi	Bouveret sendromunda tanı ve tedavi olanağı sağlar	Distal ince bağırsak ve çoğu fistül tipi için sınırlıdır	Bouveret sendromu, gastrik çıkış obstrüksiyonu
Kolonoskopi	Kolonik fistül, kolonik taş, divertiküler darlık veya kolon malignitesini gösterebilir	Rutin tanı yöntemi değildir; perforasyon riskinde dikkat gerekir	Kolesistokolik fistül, kolonik safra taşı ileusu, malignite şüphesi

Kaynak: Lassandro ve arkadaşları, 2004; Yu ve arkadaşları, 2005; Chang ve arkadaşları, 2018; Ong ve arkadaşları, 2020; Loftus ve arkadaşları, 2017; Hung ve arkadaşları, 2021; Pesce ve arkadaşları, 2025.

6. KOMPLİKASYONLAR

Kolesistoenterik fistüllerin klinik önemini belirleyen temel unsur çoğu zaman fistülün anatomik varlığından çok, fistül aracılığıyla gelişen komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar içinde en önemlisi safra taşı ileusudur. Bouveret sendromu ve kolonik safra taşı ileusu, taşın gastrointestinal sistemdeki impaksiyon düzeyine bağlı özel klinik tablolar olarak değerlendirilir. Rekürren safra taşı ileusu, rekürren kolanjit, kronik diyare, malabsorpsiyon, yağda eriyen vitamin eksiklikleri, gastrointestinal kanama ve malignite ilişkili fistülizasyon ise diğer önemli klinik sorunlardır.

Komplikasyonun tipi; fistülün anatomik lokalizasyonu, fistül çapı, taşın gastrointestinal sistemdeki impaksiyon yeri, eşlik eden kolon veya safra yolu patolojisi, malignite olasılığı ve hastanın fizyolojik rezervi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle komplikasyonlar yalnızca klinik sonuçları açısından değil, cerrahi tedavinin zamanlaması ve kapsamını belirlemeleri açısından da önem taşır.

6.1. Safra Taşı İleusu

Safra taşı ileusu, KEF'lerin en önemli komplikasyonudur ve çoğunlukla kolesistoduodenal fistül zemininde gelişir. Genel mekanik bağırsak obstrüksiyonları içinde düşük oranlı bir neden olmakla birlikte, ileri yaş grubunda klinik önemi belirgin şekilde artar. Reisner ve Cohen'in 1001 olguluk klasik derlemesinde safra taşı ileusunun 65 yaş üzerindeki hastalarda nonstrangüle ince bağırsak obstrüksiyonlarının %25 kadarından sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Reisner & Cohen, 1994). Güncel özet kaynaklarda ise safra taşı ileusunun mekanik bağırsak obstrüksiyonlarının yaklaşık %1–4'ünü oluşturduğu belirtilmektedir (Turner & O'Connor, 2025).

Safra taşı ileusunun gelişiminde çoğu olguda üç temel unsur rol oynar: KEF varlığı, gastrointestinal sisteme geçen yeterli büyüklükte safra taşı ve taşın impakte olabileceği dar veya patolojik bağırsak segmenti. Obstrüksiyona neden olan taşlar çoğunlukla 2–2,5 cm’den büyüktür. En sık impaksiyon bölgesi terminal ileum ve ileoçekal valv düzeyidir. Bu durum, terminal ileumun görece dar lümen çapı ve ileoçekal valv düzeyindeki fizyolojik geçiş direnci ile ilişkilidir. Duodenum veya pilor düzeyindeki impaksiyon Bouveret sendromuna; kolon düzeyindeki impaksiyon ise kolonik safra taşı ileusuna yol açar.

Safra taşı ileusunun mortalitesi modern dönemde azalmış olsa da hâlâ önemlidir. Bunun temel nedeni hastaların çoğunlukla ileri yaşta, dehidrate ve komorbiditesi yüksek bireyler olmasıdır. Literatürde mortalite oranları serilere göre değişmekle birlikte yaklaşık %7–27 aralığında bildirilmektedir (Doole et al., 2022; Reisner & Cohen, 1994). Bu geniş aralık tanı gecikmesi, hasta seçimi, cerrahi yöntem ve perioperatif bakım farklılıkları ile ilişkilidir.

Cerrahi açıdan safra taşı ileusunda temel sorun fistülün anatomik varlığından çok, obstrüksiyonun güvenli biçimde giderilmesidir. Bu nedenle akut tabloda tedavi kararı; hastanın fizyolojik rezervi, lokal inflamasyonun derecesi, rezidü taş varlığı, ek biliyer semptomlar, malignite şüphesi ve cerrahi risk dikkate alınarak verilmelidir. Enterolitotomi, tek aşamalı cerrahi ve iki aşamalı yaklaşım arasındaki karar tedavi bölümünde ayrıca ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

6.2. Rekürren Safra Taşı İleusu

Rekürren safra taşı ileusu, ilk obstrüksiyon atağından sonra gastrointestinal sisteme daha önce geçmiş ya da persistan fistül aracılığıyla sonradan geçen başka bir safra taşının yeniden mekanik bağırsak obstrüksiyonuna yol açmasıdır. Rekürrens nispeten düşük oranlarda görülmekle birlikte klinik açıdan önemlidir; çünkü tanıda gecikmeye, tekrar hastaneye yatışa ve yeniden cerrahi girişim gereksinimine neden olabilir.

Literatürde rekürrens oranları serilere göre değişmekle birlikte yaklaşık %5–20 aralığında bildirilmiştir (Doole et al., 2022; Mir et al., 2015). Erken rekürrens çoğunlukla ilk operasyon sırasında gözden kaçan ikinci veya üçüncü taşlarla ilişkilidir. Geç rekürrens ise persistan KEF, safra kesesinde rezidü taş varlığı veya gastrointestinal sisteme sonradan geçen yeni taşlarla ilişkili olabilir.

Bu nedenle safra taşı ileusu tanısı konulan hastalarda preoperatif BT’de ve intraoperatif eksplorasyonda yalnızca obstrüksiyon oluşturan taşta odaklanılmamalıdır. Tüm ince ve kalın bağırsak traktı ek ektopik taş açısından sistematik olarak değerlendirilmelidir. Rekürrens riski, tedavi bölümünde tartışılacak olan yalnız enterolitotomi, tek aşamalı cerrahi veya iki aşamalı yaklaşım kararında dikkate alınması gereken faktörlerden biridir.

6.3. Bouveret Sendromu

Bouveret sendromu, safra taşı ileusunun proksimal ve daha düşük oranlı bir formudur. Taşın pilor veya proksimal duodenum düzeyinde impakte olması gastrik çıkış obstrüksiyonuna yol açar. Bu tablo çoğunlukla kolesistoduodenal veya kolesistogastrik fistül zemininde gelişir.

Bouveret sendromunun klinik önemi, tanı ve tedavide üst gastrointestinal endoskopinin diğer safra taşı ileusu formlarına göre daha fazla rol oynamasından kaynaklanır. Endoskopide impakte taş, fistül ağzı, mide retansiyonu, mukozal ülserasyon veya kanama odağı görülebilir. Ayrıca seçilmiş olgularda mekanik litotripsi, elektrohidrolik litotripsi, lazer litotripsi veya taş ekstraksiyonu gibi tedavi edici girişimler uygulanabilir.

Ong ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde endoskopik tedavinin ilk basamak olarak düşünülebileceği, ancak cerrahiye kıyasla başarı oranlarının daha düşük olduğu ve tedavinin hasta ve taş özelliklerine göre seçilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Ong et al., 2020). Bu nedenle Bouveret sendromunda endoskopi uygun hastada öncelikli girişim olabilir; ancak başarısız veya uzayan endoskopik girişimler cerrahi tedaviyi geciktirmemelidir.

Büyük taş çapı, sert veya kalsifiye taş yapısı, endoskopik erişimi zorlaştıran impaksiyon, uzun işlem süresi, aspirasyon riski, perforasyon şüphesi veya klinik kötüleşme endoskopik başarısızlık açısından önemlidir. Bu faktörler varlığında erken cerrahiye geçiş daha güvenli olabilir.

6.4. Kolonik Safra Taşı İleusu

Kolonik safra taşı ileusu, safra taşının kolon lümeninde impakte olarak mekanik kalın bağırsak obstrüksiyonu oluşturmastır. Safra taşı ileusunun daha düşük oranlı lokalizasyonlarından biridir. Augustin ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde safra taşı ileusunda en sık tutulumun ince bağırsakta olduğu, bunu mide/duodenum tutulumunun izlediği; kolon tutulumunun ise daha düşük oranlı yerleşim olduğu vurgulanmıştır (Augustin et al., 2023).

Kolonik safra taşı ileusu genellikle kolesistokolik fistül zemininde gelişir. Taşın özellikle sigmoid kolon gibi lümeni daralmış veya divertiküler hastalıkla etkilenmiş segmentlerde takılması daha olasıdır. Bu nedenle kolonik safra taşı ileusunda yalnızca taş boyutu değil, kolonun altta yatan patolojisi de önemlidir.

Klinik tablo kalın bağırsak obstrüksiyonu şeklindedir. Abdominal distansiyon, kabızlık/obstipasyon, karın ağrısı, bulantı-kusma ve ileri olgularda kolon iskemisi, serbest perforasyon veya peritonit bulguları görülebilir. Sigmoid divertiküler darlık, malignite, inflamatuvar striktür veya kolon duvarında basıya bağlı nekroz varsa komplikasyon riski artar.

Kolonik safra taşı ileusunda endoskopik taş çıkarılması veya litotripsi seçilmiş stabil hastalarda düşünülebilir. Ancak kolon iskemisi, serbest perforasyon, peritonit, yaygın kontaminasyon, ciddi divertiküler striktür/darlık, başarısız

endoskopik girişim veya malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi gerekir. Bu konu tedavi bölümünde “primer onarım mı, kolektomi mi?” kararı ile birlikte ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

6.5. Rekürren Kolanjit

Kolesistoenterik fistül varlığında bağırsak içeriğinin biliyer sisteme reflüsü kolanjit gelişimine zemin hazırlayabilir. Bu risk özellikle geniş fistüller, biliyer drenaj bozukluğu, koledok taşı eşlik etmesi, Mirizzi sendromu veya safra yolu obstrüksiyonu varlığında artar.

Klinik olarak ateş, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık, lökositoz ve kolestatik enzim yüksekliği görülebilir. Daha önce sfinkterotomi veya biliyer-enterik anastomoz öyküsü olmayan bir hastada pnömobilite ile birlikte tekrarlayan kolanjit atakları saptanıyorsa, KEF ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Rekürren kolanjit, KEF’lerin en sık komplikasyonlarından biri değildir; ancak özellikle ileri yaşı ve komorbid hastalarda sepsis riskini artırması nedeniyle klinik önem taşır. Bu durumda tedavi yalnızca enfeksiyon kontrolüyle sınırlı kalmamalı; koledok taşı, biliyer obstrüksiyon, Mirizzi sendromu ve malignite olasılığı da değerlendirilmelidir.

6.6. Diyare, Malabsorpsiyon ve Vitamin Eksiklikleri

Diyare ve malabsorpsiyon özellikle kolesistokolik fistüllerde görülen karakteristik komplikasyonlardır. Safra asitleri normalde terminal ileumdan geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Kolesistokolik fistül varlığında safra asitlerinin bir kısmı doğrudan kolona geçer ve kolonik sekresyonu artırarak kronik sulu diyareye neden olabilir.

Klinik bulgular kronik diyare, kilo kaybı, steatore, elektrolit bozuklukları ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri şeklinde olabilir. Vitamin K malabsorpsiyonuna bağlı koagülopati düşük oranlı olmakla birlikte kolesistokolik fistül için dikkat çekici bir ipucudur. Costi ve arkadaşlarının kolesistokolik fistül derlemesinde kronik diyarenin özellikle akut obstrüksiyon tablosu olmayan hastalarda önemli bir klinik bulgu olduğu vurgulanmıştır (Costi et al., 2009).

Bu komplikasyonlar akut obstrüksiyon, peritonit veya sepsis eşlik etmediği sürece çoğu zaman acil cerrahi gerektirmez; ancak hastanın yaşam kalitesini bozar ve elektif cerrahi planlamada dikkate alınmalıdır. Diyare ve malabsorpsiyonun belirgin olduğu kolesistokolik fistüllerde fistülün elektif onarımı düşünülebilir; ancak karar hastanın yaşı, komorbiditeleri, kolon duvarının durumu ve malignite şüphesi ile birlikte verilmelidir.

6.7. Gastrointestinal Kanama

KEF'lerin düşük oranda görülen komplikasyonlarından biridir. Fistül hattındaki inflamasyon, taş basısına bağlı mukozal erozyon, ülserasyon veya malignite ilişkili fistülizasyon kanamaya yol açabilir. Klinik olarak melena, hematemez, demir eksikliği anemisi veya kronik kan kaybı ile ortaya çıkabilir.

Bu komplikasyona ilişkin literatür çoğunlukla olgu sunumları ve küçük serilerden oluşmaktadır (Zippi et al., 2023). Bu nedenle gastrointestinal kanama, KEF'lerde sık bir prezentasyon olarak sunulmamalıdır. Ancak açıklanamayan anemi, gastrointestinal kanama bulguları veya fistül hattında kolay kanayan infiltratif doku varlığında malignite ayırıcı tanısı dikkatle değerlendirilmelidir.

6.8. Malignite ile İlişkili Komplikasyonlar

Kolesistoenterik fistüllerin büyük çoğunluğu benign inflamatuvar nedenlerle gelişse de malignite ilişkili fistülizasyon klinik ve cerrahi açıdan özel önem taşır. Primer safra kesesi kanseri duodenum, kolon veya mideye invaze olarak fistül oluşturabilir. Benzer şekilde hepatik fleksura veya proksimal transvers kolon kanserleri ve distal mide/antrum tümörleri safra kesesine invazyon gösterebilir.

Malignite ilişkili fistüllerde klinik sorun yalnızca obstrüksiyon veya enfeksiyonla sınırlı değildir. Gastrointestinal kanama, açıklanamayan kilo kaybı, demir eksikliği anemisi, lokal organ invazyonu, lenfadenopati, karaciğer yatağı tutulumu ve multiviserel rezeksiyon gereksinimi gündeme gelebilir. Bu nedenle kitle görünümü, düzensiz duvar kalınlaşması, sert-infiltratif fistül hattı, kolay kanayan doku, açıklanamayan anemi veya kilo kaybı varlığında rutin benign fistül yaklaşımı sürdürülmemelidir.

Malignite şüphesi olan hastalarda komplikasyonun yönetimi primer organa göre onkolojik cerrahi prensipleriyle planlanmalıdır. Preoperatif veya intraoperatif histolojik doğrulama, frozen section/dondurulmuş kesit incelemesi ve uygun hastada R0 hedefli en-blok rezeksiyon gündeme alınmalıdır. Bu konu tedavi bölümünde primer safra kesesi kanseri, kolon kanseri ve mide kanseri kaynaklı fistülizasyon başlıkları altında ayrıca ele alınacaktır.

7. TEDAVİ

Kolesistoenterik fistüllerin tedavisi tek bir standart algoritmaya indirgenemez. Tedavi yaklaşımı; hastanın fizyolojik rezervi, yaşı, ASA skoru, komorbiditeleri, fistülün anatomik tipi, eşlik eden safra taşı ileusu veya Bouveret sendromu, kolanjit, sepsis, gastrointestinal organ duvarının durumu, Mirizzi sendromu varlığı ve malignite şüphesi dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

KEF'de tedavi kararlarını yönlendiren kanıt düzeyi sınırlıdır. Mevcut literatür büyük ölçüde retrospektif seriler, ulusal veri tabanı analizleri, sistematik derlemeler, olgu serileri ve klasik cerrahi derlemelere dayanmaktadır. Bu nedenle bu hastalık grubunda yüksek düzeyli, tüm hastalara uygulanabilir tek bir

algoritmadan çok; hastanın fizyolojik rezervi, mevcut komplikasyon, lokal doku güvenliği, fistül anatomisi, rezidü taş varlığı, malignite olasılığı ve cerrahi ekibin deneyimine dayalı seçici karar verme yaklaşımı öne çıkmaktadır.

KEF'lerde temel cerrahi amaç her hastada anatomik olarak tam düzeltme yapmak değildir. Özellikle akut obstrüksiyon, sepsis, perforasyon veya kontaminasyonla başvuran hastalarda öncelik, yaşamı tehdit eden komplikasyonu en kısa ve güvenli yolla kontrol altına almaktır. Buna karşılık rezidü safra kesesi taşı, persistan biliyer semptomlar, rekürren kolanjit veya kolesistit, belirgin kolesistokolik fistül semptomları, güvenli anatomi veya malignite şüphesi gibi ek gerekçeler varsa definitif cerrahi seçenekler değerlendirilebilir.

Bu nedenle tedavi kararı, yalnızca "fistül var mı?" sorusu üzerinden verilmemelidir. Daha doğru yaklaşım; "hastanın mevcut klinik problemi nedir, akut komplikasyon öncelikle kontrol edilmeli midir, enterolitotomi ile güvenli çözüm sağlanabilir mi, ek cerrahi gerçekten gerekli ve güvenli midir?" soruları üzerinden planlanmalıdır.

7.1. Başlangıç Tedavisi ve Resüsitasyon

Safra taşı ileusu, Bouveret sendromu, kolonik safra taşı ileusu, kolanjit, perforasyon veya sepsis bulguları ile başvuran hastalarda cerrahi ya da endoskopik girişimden önce fizyolojik stabilizasyon sağlanmalıdır. Bu hastalar sıklıkla ileri yaşta, dehidrate, elektrolit bozukluğu olan ve kardiyopulmoner rezervi sınırlı bireylerdir; bu nedenle başlangıç tedavisi perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltan temel basamaktır.

Başlangıç yaklaşımı; sıvı resüsitasyonu, elektrolit düzeltilmesi, nazogastrik dekompresyon, idrar çıkışı ve hemodinamik takip, kolanjit/perforasyon/sepsis şüphesinde geniş spektrumlu antibiyotik, antikoagülan-antiagregan düzenlemesi, ASA/frailty değerlendirmesi ve gerektiğinde yoğun bakım desteğini içerir.

7.2. Safra Taşı İleusunda Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Safra taşı ileusunda cerrahi tedavinin birincil amacı mekanik obstrüksiyonu güvenli biçimde gidermektir. Bu nedenle enterolitotomi, yalnızca yaşlı veya yüksek riskli hastalara ayrılmış sınırlı bir işlem değil, safra taşı ileusunda temel ve çoğu olguda yeterli cerrahi seçenektir. Aynı seansta kolesistektomi ve fistül onarımının eklenmesi ise her hastada rutin uygulanması gereken standart yaklaşım değildir; ancak seçilmiş hastalarda ve belirli ek gerekçeler varlığında düşünülmelidir.

Safra taşı ileusunda üç ana cerrahi strateji tanımlanmıştır:

1. Yalnız enterolitotomi: Obstrüksiyona neden olan taşın çıkarılmasıdır.
 1. Tek aşamalı cerrahi: Enterolitotomiye aynı seansta kolesistektomi ve fistül onarımının eklenmesidir.

2. İki aşamalı cerrahi: İlk seansta enterolitotomi ile obstrüksiyonun giderilmesi, daha sonra seçilmiş hastalarda elektif kolesistektomi ve fistül onarımı yapılmasıdır.

Literatürde en sık uygulanan ve çoğu hasta için en güvenli kabul edilen yaklaşım yalnız enterolitotomidir. Reisner ve Cohen'in 1001 olguluk klasik derlemesi, Ravikumar ve Williams'ın operatif yönetim derlemesi ve Inukai'nin modern değerlendirmesi, obstrüksiyonun giderilmesinin temel hedef olduğunu ve daha geniş cerrahinin hasta seçimine göre planlanması gerektiğini vurgulamaktadır (Inukai, 2019; Ravikumar & Williams, 2010; Reisner & Cohen, 1994). Halabi ve arkadaşlarının ulusal veri tabanı çalışması da daha sınırlı cerrahinin daha iyi perioperatif sonuçlarla ilişkili olabileceğini desteklemektedir (Halabi et al., 2014).

Rodríguez-Sanjuán ve arkadaşları da tek aşamalı enterolitotomi, kolesistektomi ve fistül kapatılmasını tüm hastalar için standart "procedure of choice" olarak desteklememiş; enterolitotominin çoğu hastada uygun olduğunu, tek aşamalı girişimin ise düşük riskli ve seçilmiş hastalarda düşünülebileceğini bildirmiştir (Rodríguez-Sanjuán et al., 1997). Bu nedenle eş zamanlı kolesistektomi ve fistül onarımı; güvenli anatomi, kabul edilebilir cerrahi risk, rezidü safra kesesi taşı, persistan biliyer semptom, rekürren kolanjit/kolesistit veya malignite şüphesi gibi ek klinik gerekçeler varsa gündeme alınmalıdır.

Mevcut literatürde hangi cerrahi yaklaşımın tüm hastalar için üstün olduğunu gösteren güçlü prospektif randomize veri bulunmamaktadır. Bu nedenle safra taşı ileusunda cerrahi strateji; hastanın fizyolojik rezervi, obstrüksiyonun yeri, lokal inflamasyonun derecesi, rezidü taş olasılığı, malignite şüphesi ve intraoperatif doku güvenliği temelinde bireyselleştirilmelidir.

7.3. Yalnız Enterolitotomi

Yalnız enterolitotomi, obstrüksiyona neden olan safra taşının bağırsak lümeninden çıkarılmasıdır. Safra taşı ileusunda en temel cerrahi yaklaşımdır ve yalnızca yaşlı veya yüksek riskli hastalara ayrılmış bir işlem değildir. Enterolitotomi ile obstrüksiyonun güvenli biçimde giderilebildiği, malignite şüphesinin bulunmadığı ve ek biliyer cerrahi için güçlü klinik gerekçe olmayan hastalarda uygun bir seçenektir.

İşlem sırasında tüm ince bağırsak Treitz ligamentinden ileoçekal valfe kadar sistematik olarak değerlendirilmelidir. Bunun nedeni ikinci veya üçüncü taşların erken rekürren obstrüksiyona yol açabilmesidir. Taşın bulunduğu segment belirlendikten sonra, mümkünse taşın bası ile travmatize ettiği alandan uzak, sağlıklı bağırsak segmentinde ve antimezenterik yüz üzerinden enterotomi yapılır. Taş çıkarıldıktan sonra enterotomi çoğu zaman transvers olarak kapatılır. Bağırsak duvarında iskemi, nekroz, serbest perforasyon veya ileri derecede

inflamatuvar hasar varsa yalnız enterotomi kapatılması yerine segmenter ince bağırsak rezeksiyonu gerekebilir.

Yalnız enterolitotominin başlıca avantajları; operasyon süresinin daha kısa olması, kan kaybının azalması, fizyolojik stresin düşük tutulması, duodenal/kolonik/gastrik fistül diseksiyonundan kaçınılması, bozulmuş Calot anatomisinde safra yolu yaralanması riskinin azaltılması ve akut obstrüksiyonun hızlı biçimde giderilmesidir. Bu avantajlar özellikle ileri yaşlı, dehidrate, septik veya komorbid hastalarda belirginleşir; ancak genç ve düşük riskli bir hastada da safra kesesi ve fistül bölgesinde yoğun inflamasyon varsa, güvenli diseksiyon mümkün değilse ve obstrüksiyon enterolitotomi ile tamamen giderilebiliyorsa yalnız enterolitotomi doğru bir yaklaşım olabilir.

Yalnız enterolitotominin temel dezavantajı safra kesesi ve fistülün yerinde bırakılmasıdır. Buna bağlı teorik riskler rekürren safra taşı ileusu, rezidü safra kesesi taşlarına bağlı kolesistit, kolanjit, persistan fistül ve maligniteye ilişkin endişelerdir. Ancak bu riskler her hasta için aynı değildir. Safra kesesinde rezidü taş yoksa, hasta asemptomatikse ve fistül inflamatuvar süreç sonrasında kapanma eğilimindeyse uzun dönem sorun gelişmeyebilir. Buna karşılık rezidü taş, tekrarlayan biliyer semptom, kolanjit, belirgin kolesistokolik fistül semptomları veya malignite şüphesi varsa yakın takip ya da seçilmiş hastalarda ikinci aşama cerrahi gündeme gelebilir.

Bu nedenle yalnız enterolitotomi “eksik tedavi” olarak değil; safra taşı ileusunda obstrüksiyonu çözmeye yönelik, çoğu hasta için yeterli ve güvenli bir ana tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir.

7.4. Tek Aşamalı Cerrahi

Tek aşamalı cerrahi, aynı seansta enterolitotomi, kolesistektomi ve fistül onarımının yapılmasıdır. Teorik olarak en definitif seçenektir; çünkü hem obstrüksiyon giderilir hem de safra kesesi ve fistül ortadan kaldırılır. Ancak bu yaklaşım her düşük riskli hastada rutin olarak tercih edilmemelidir.

Kararı belirleyen temel faktörler; hastanın majör cerrahiyi tolere edebilmesi, hemodinamik stabilite, sınırlı inflamasyon, güvenli Calot anatomisi, onarılabilir duodenum/kolon/mide duvarı, rezidü safra kesesi taşı, persistan biliyer semptom, belirgin kolesistokolik fistül semptomları ve malignite şüphesidir (Halabi et al., 2014; Ravikumar & Williams, 2010; Rodríguez-Sanjuán et al., 1997).

Yoğun inflamasyon, fragil komşu organ duvarı, yaygın kontaminasyon, güvenli olmayan Calot diseksiyonu, ileri sepsis veya sınırlı fizyolojik rezerv varlığında tek aşamalı cerrahi zorlanmamalıdır. Bu hastalarda obstrüksiyonun güvenli biçimde giderilmesi, anatomik olarak daha kapsamlı bir girişime tercih edilmelidir.

7.5. İki Aşamalı Cerrahi

İki aşamalı yaklaşımda ilk operasyonda enterolitotomi ile mekanik obstrüksiyon giderilir; hasta akut dönemden çıktıktan ve fizyolojik olarak toparladıktan sonra, seçilmiş olgularda elektif kolesistektomi ve fistül onarımı planlanır. Bu strateji, akut dönemde geniş cerrahi yükünden kaçınırken uzun dönem biliyer komplikasyon riski devam eden hastalarda definitif tedavi olanağı sağlar.

Bununla birlikte ikinci aşama cerrahi rutin değildir. Rezidü safra kesesi taşı, persistan biliyer semptom, rekürren kolanjit veya kolesistit, belirgin kolesistokolik fistül semptomları ya da malignitenin akut koşullarda kesin dışlanamamış olması ikinci aşama cerrahiyi gündeme getiren başlıca gerekçelerdir (Mir et al., 2015; Ravikumar & Williams, 2010; Reisner & Cohen, 1994).

7.6. Fistül Her Zaman Onarılmalı mı?

Kolesistoenterik fistülün aynı seansta onarılıp onarılmaması, safra taşı ileusu cerrahisinin temel tartışma noktalarından biridir. Fistül onarımı ve eş zamanlı kolesistektomi, tüm hastalarda rutin uygulanması gereken standart yaklaşım değildir; seçilmiş hastalarda düşünülebilecek definitif cerrahi seçenektir.

Fistül onarımını savunan gerekçeler; rekürren safra taşı ileusu riskini azaltmak, rezidü safra kesesi taşlarına bağlı kolesistit veya kolanjiti önlemek, persistan fistül semptomlarını ortadan kaldırmak ve malignite şüphesinde tanısal/onkolojik değerlendirme sağlamaktır. Buna karşılık fistül diseksiyonu özellikle kolesistoduodenal ve kolesistokolik fistüllerde operasyon süresini uzatabilir; duodenal kaçak, kolon kaçağı, safra yolu yaralanması, kanama ve septik komplikasyon riskini artırabilir.

Akut safra taşı ileusunda obstrüksiyon enterolitotomi ile güvenli biçimde giderilmişse, malignite şüphesi yoksa, rezidü taş veya aktif enfeksiyon saptanmamışsa ve fistül diseksiyonu yüksek riskliyse fistülün aynı seansta bırakılması kabul edilebilir. Buna karşılık rezidü taş, persistan biliyer semptom, rekürren kolanjit/kolesistit, belirgin kolesistokolik fistül semptomları veya güvenli anatomi varlığında kolesistektomi ve fistül onarımı düşünülebilir.

Malignite şüphesi varlığında benign fistül yaklaşımı durdurulmalı, frozen section/dondurulmuş kesit incelemesi, kalıcı patoloji sonuçları ve/veya ileri görüntüleme ile klinik şüphe kesinleştirilmeli, malignite varlığında primer organa göre R0 hedefli onkolojik rezeksiyon seçenekleri değerlendirilmelidir.

7.7. Bouveret Sendromunda Tedavi

Bouveret sendromunda taş pilor veya proksimal duodenum düzeyinde impakte olduğundan endoskopik erişim mümkündür. Bu nedenle uygun hastalarda üst gastrointestinal endoskopi ilk basamak tedavi olarak değerlendirilebilir. Endoskopik tedavi seçenekleri arasında mekanik litotripsi,

elektrohidrolik litotripsi, lazer litotripsi, basket veya snare ile taş çıkarılması ve fragmantasyon sonrası taş parçalarının ekstraksiyonu yer alır.

Ong ve arkadaşlarının sistematik derlemesi, Bouveret sendromunda endoskopik tedavinin ilk basamak olarak düşünülebileceğini, ancak cerrahiye kıyasla başarı oranlarının daha düşük olduğunu ve seçici yaklaşımın gerekli olduğunu göstermektedir (Ong et al., 2020). Endoskopik tedavi özellikle cerrahi riski yüksek hastalarda değerlidir; ancak her hastada uzun, tekrarlayan ve başarısızlık olasılığı yüksek endoskopik girişimlerin zorlanması doğru değildir.

Endoskopik başarısızlık açısından önemli faktörler şunlardır:

- Büyük taş çapı
- Sert veya kalsifiye taş yapısı
- Taşa endoskopik erişimin güç olması
- Endoskopik manipülasyonu zorlaştıran duodenal yerleşim
- Uzamış işlem süresi
- Aspirasyon riski
- Perforasyon şüphesi
- Klinik kötüleşme

Endoskopik litotripsi uygulanan hastalarda taş fragmanlarının distal gastrointestinal sisteme ilerleyerek yeni obstrüksiyona yol açabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu nedenle işlem sonrası klinik takip ve gerektiğinde görüntüleme önemlidir.

Endoskopik tedavi başarısızsa, işlem uzuyorsa veya hasta klinik olarak kötüleşiyorsa cerrahi tedavi geciktirilmemelidir. Cerrahi seçenekler taşın lokalizasyonuna göre gastrotomi, duodenotomi veya enterotomi ile taş çıkarılmasıdır. Kolesistektomi ve fistül onarımı ise yalnızca hastanın genel durumu, lokal inflamasyonun derecesi, fistül anatomisi ve doku güvenliği uygunsa düşünülmelidir. Yüksek riskli hastalarda veya güvenli diseksiyonun mümkün olmadığı durumlarda sınırlı taş çıkarma işlemi daha güvenli olabilir.

7.8. Kolonik Safra Taşı İleusunda Tedavi

Kolonik safra taşı ileusu, safra taşı ileusunun en düşük oranlı lokalizasyonlarından biridir ve çoğunlukla kolesistokolik fistül ile ilişkilidir. Tedavi, taşın bulunduğu kolon segmenti, kolon duvarının durumu, altta yatan divertiküler hastalık veya striktür varlığı, perforasyon/iskemi bulguları ve hastanın genel durumuna göre belirlenir.

Stabil, perforasyon veya iskemi bulgusu olmayan ve taşa endoskopik erişimin mümkün olduğu hastalarda kolonoskopik taş çıkarılması veya litotripsi

denenebilir. Ancak büyük taş, sigmoid divertiküler darlık, inflamatuvar striktür, malignite şüphesi, başarısız endoskopik girişim, kolon iskemi/perforasyonu veya yaygın kontaminasyon varlığında cerrahi tedavi gerekir.

Cerrahi seçenekler şunlardır:

Kolotomi ile taş çıkarılması

Segmenter kolon rezeksiyonu

Primer anastomoz

Hartmann prosedürü

Seçilmiş hastada kolesistektomi ve fistül onarımı

Sol kolon veya sigmoid perforasyonu, yaygın fekal peritonit, hemodinamik instabilite, ileri sepsis veya güvenli anastomoz yapılamayacak doku koşullarında Hartmann prosedürü en güvenli seçenek olabilir.

7.9. Kolesistokolik Fistülde Primer Onarım mı, Kolektomi mi?

Kolesistokolik fistüllerde cerrahi yaklaşım; kolon duvarının canlılığı, fistül defektinin genişliği, eşlik eden kolonik patoloji, kontaminasyon derecesi, malignite şüphesi ve hastanın fizyolojik rezervine göre belirlenmelidir. Komplike olmayan olgularda uygun yaklaşım kolesistektomi, fistülün ayrılması ve kolon defektinin primer onarımıdır. Kolon canlı, iyi perfüze, defekt sınırlı ve lümen daralmasına yol açmayacak durumdaysa segmenter kolektomi rutin olarak gerekli değildir (Costi et al., 2009).

Segmenter kolektomi; kolon devitalizasyonu veya iskemi, geniş doku kaybı, basıya bağlı nekroz, serbest kolon perforasyonu, fekal peritonit, kontrolsüz sepsis, ciddi divertiküler striktür, inflamatuvar kitle, belirgin lümen darlığı, malignite şüphesi veya primer onarım sonrası kaçak/darlık riskinin yüksek olduğu durumlarda tercih edilmelidir.

Distal kolon veya sigmoid tutulumunda yaygın fekal peritonit, ileri sepsis, hemodinamik instabilite ya da güvenli anastomoz yapılamayacak doku koşulları varsa diversiyon veya Hartmann prosedürü gündeme gelebilir. Malignite şüphesi varsa kolon ile safra kesesi arasındaki ilişki benign adezyon kabul edilerek ayrılmaya çalışılmamalı; gerekirse frozen section/dondurulmuş kesit incelemesi ile primer tümöre göre en-blok rezeksiyon planlanmalıdır.

7.10. Laparoskopik ve Minimal İnvaziv Cerrahi

Laparoskopik cerrahi KEF'lerde seçilmiş hastalarda uygulanabilir; ancak standart yaklaşım olarak sunulmamalıdır. Distantü bağırsak ansları, sınırlı çalışma alanı, yoğun inflamasyon, bozulmuş Calot anatomisi, duodenal veya kolonik fistül diseksiyonu ve safra yolu yaralanması riski laparoskopik yaklaşımı zorlaştıran başlıca faktörlerdir.

Laparoskopik veya laparoskopi yardımcı enterolitotomi, hemodinamik olarak stabil hastalarda, belirgin bağırsak distansiyonu ve yaygın kontaminasyon yoksa, deneyimli merkezlerde uygun bir seçenek olabilir. Bu yaklaşımda temel amaç minimal invazivliği zorlamak değil, obstrüksiyonu güvenli biçimde gidermektir. Gerekirse küçük bir yardımcı insizyonla taşın çıkarılması, tamamen laparoskopik girişime göre daha güvenli olabilir.

Kolesistektomi ve fistül onarımının laparoskopik yapılması ise yalnızca lokal anatominin güvenli olduğu, inflamasyonun sınırlı kaldığı, duodenal/kolonik/gastrik onarımın güvenle yapılabileceği ve cerrahi ekibin bu konuda deneyimli olduğu hastalarda düşünülmelidir. Yoğun inflamasyon, fragil komşu organ duvarı, güvenli olmayan Calot anatomisi, safra yolu yaralanması riski veya malignite şüphesi varsa laparoskopik diseksiyon zorlanmamalıdır. Konversiyon başarısızlık değil, güvenli cerrahinin bir parçası olarak görülmelidir.

Robotik cerrahi, üç boyutlu görüntü, artiküle enstrümanlar ve intrakorporeal sütürasyon kolaylığı nedeniyle teorik avantajlar sunabilir. Ancak mevcut literatür çoğunlukla olgu sunumları ve küçük seriler düzeyindedir. Bu nedenle robotik cerrahi standart tedavi olarak değil, seçilmiş merkezlerde ve uygun hastalarda uygulanabilecek ileri teknoloji seçeneği olarak değerlendirilmelidir.

7.11. Malignite Şüphesinde ve Malign Fistülizasyonda Cerrahi Yaklaşım

Kolesistoenterik fistüllerin çoğu benign inflamatuvar nedenlerle gelişir; ancak primer safra kesesi kanseri, kolon kanseri veya mide kanseri, komşu organ invazyonu ve fistülizasyon ile benzer bir klinik tablo oluşturabilir. Bu ayrım cerrahi strateji açısından belirleyicidir. Benign fistüllerde sınırlı cerrahi, primer onarım yeterli olabilirken, malign fistülizasyonda uygun hastada temel hedef primer organa göre R0 rezeksiyon sağlayacak en-blok onkolojik cerrahidir.

Maligniteyi düşündüren başlıca bulgular; safra kesesinde kitle görünümü, düzensiz veya asimetrik duvar kalınlaşması, fistül hattında sert-infiltratif ya da kolay kanayan doku, kolon veya mide lümeninde tümöral lezyon, bölgesel lenfadenopati, karaciğer yatağına invazyon şüphesi, açıklanamayan kilo kaybı, demir eksikliği anemisi ve ksantogranüloamatöz kolesistit ile malignitenin ayırt edilememesidir.

Bu bulgular varlığında safra kesesi ile duodenum, kolon veya mide arasındaki ilişki basit inflamatuvar adezyon kabul edilerek ayrılmaya çalışılmamalıdır. Böyle bir girişim tümör bütünlüğünün bozulmasına, cerrahi sınırın pozitif olmasına, kanama, kontaminasyon ve onkolojik cerrahi prensiplerin ihlaline yol açabilir. Bu nedenle malignite şüphesinde cerrahi karar; primer tümör kaynağı, rezektabilite, R0 rezeksiyon olasılığı, hastanın fizyolojik rezervi ve mevcut sepsis, obstrüksiyon veya kanama gibi acil sorunlar birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Rezektabl ve majör cerrahiye tolere edebilecek hastalarda cerrahi plan primer organa göre yapılır. Primer safra kesesi kanseri düşünülüyorsa radikal kolesistektomi, karaciğer yatağı rezeksiyonu ve invaze komşu organın en-blok rezeksiyonu; kolon kanseri düşünülüyorsa onkolojik kolektomi ve safra kesesinin en-blok çıkarılması; mide kanseri düşünülüyorsa mide kanseri cerrahisi prensiplerine uygun gastrektomi, lenfadenektomi ve invaze organ rezeksiyonu gündeme gelir. Tanının veya rezeksiyon sınırının belirsiz olduğu durumlarda frozen section/dondurulmuş kesit incelemesi, biyopsi, kalıcı patoloji, ileri görüntüleme ve multidisipliner değerlendirme karar sürecini desteklemelidir.

Malignite şüphesi güçlü olmakla birlikte hastanın majör rezeksiyonu tolere edemeyeceği veya R0 rezeksiyonun mümkün olmadığı durumlarda agresif definitif cerrahi zorlanmamalıdır. Bu olgularda sepsis kontrolü, obstrüksiyonun giderilmesi, kanama kontrolü, drenaj, diversiyon, endoskopik veya palyatif girişimler ve onkolojik tedavi planlaması öncelik kazanır.

7.11.1. Primer Safra Kesesi Kanserine Bağlı Fistülizasyon

Safra kesesi kanseri duodenum, kolon, mide veya karaciğer yatağına doğrudan invaze olarak KEF oluşturabilir. Bu durumda fistül benign inflamatuvar bir komplikasyon değil, lokal ileri safra kesesi kanserinin bulgusudur.

Rezektabl hastalıkta temel hedef R0 rezeksiyondur. Uygun hasta ve deneyimli merkez koşullarında cerrahi yaklaşım; radikal kolesistektomi, karaciğer yatağı rezeksiyonu veya segment IVb/V rezeksiyonu, hepatoduodenal ligament/portal lenfadenektomi ve invaze komşu organın en-blok rezeksiyonudur. Kolon invazyonunda segmenter kolektomi, mide invazyonunda parsiyel gastrektomi, duodenum invazyonunda ise invazyonun derecesine göre sınırlı duodenal rezeksiyon veya seçilmiş olgularda daha geniş rezeksiyon seçenekleri gündeme gelebilir (Krell & Wei, 2019; Lee et al., 2014).

Ekstrahepatik safra yolu rezeksiyonu rutin olarak uygulanmamalıdır. Pozitif sistik kanal sınırı, hilus invazyonu, ana safra yolu tutulumu veya R0 rezeksiyonun ancak safra yolu rezeksiyonu ile sağlanabileceği durumlarda seçici olarak düşünülmelidir.

Rezektabilite şüphesi olan olgularda intraoperatif frozen section/dondurulmuş kesit incelemesi, biyopsi, kalıcı patoloji ve gerekirse cerrahinin onkolojik prensiplere göre yeniden planlanması önemlidir. Yaygın peritoneal hastalık, karaciğer dışı metastaz, majör vasküler invazyon veya hastanın majör rezeksiyonu tolere edemeyecek durumda olması halinde agresif en-blok rezeksiyon zorlanmamalı; sepsis, obstrüksiyon veya kanama kontrolü ile palyatif/onko-cerrahi strateji öncelik kazanmalıdır.

7.11.2. Kolon Kanserinin Safra Kesesine Fistülizasyonu

Hepatik fleksura veya proksimal transvers kolon kanseri safra kesesine yapışık, invaze veya fistülize olabilir. Bu durumda inflamatuvar adezyon ile gerçek tümör invazyonunu intraoperatif olarak güvenilir biçimde ayırmak çoğu zaman mümkün değildir. Kolon kanseri cerrahisinin temel prensibi, komşu organa yapışık veya invaze görünen tümörün ayrılmaya çalışılmaması ve negatif cerrahi sınır hedefiyle en-blok rezeksiyon yapılmasıdır (Vogel et al., 2022).

Bu nedenle kolon kanserinin safra kesesine fistülize olduğu olgularda cerrahi yaklaşım; tümör lokalizasyonuna uygun onkolojik kolektomi, ilgili vasküler pedikülün santral ligasyonu, bölgesel lenfadenektomi ve safra kesesinin en-blok çıkarılmasıdır. Hepatik fleksura tümörlerinde çoğunlukla sağ hemikolektomi veya genişletilmiş sağ hemikolektomi; proksimal transvers kolon tümörlerinde ise tümörün vasküler beslenmesi ve lenfatik drenajına göre genişletilmiş sağ hemikolektomi veya uygun segmenter/transvers kolon rezeksiyonu planlanabilir.

Karaciğer yatağı invazyonu şüphesi varsa safra kesesi yatağı wedge rezeksiyonu veya uygun karaciğer rezeksiyonu en-blok rezeksiyona eklenebilir. Amaç, safra kesesi, tutulan kolon segmenti ve gerekiyorsa karaciğer yatağını tümör bütünlüğünü bozmadan, R0 rezeksiyon hedefiyle çıkarmaktır.

Perforasyon, fekal peritonit, kontrolsüz sepsis veya hemodinamik instabilite varlığında primer anastomoz kararı dikkatle verilmelidir. Anastomoz güvenli değilse diversiyon, end ileostomi, muköz fistül veya hasar kontrolü cerrahisi gündeme gelebilir. Distal transvers kolon, splenik fleksura, inen kolon veya sigmoid tutulumunda ise uygun anatomik koşullarda Hartmann prosedürü değerlendirilebilir.

7.11.3. Mide Kanserinin Safra Kesesine Fistülizasyonu

Distal mide veya antrum kanserleri safra kesesi, karaciğer yatağı veya komşu hepatobilier yapılara invaze olarak kolesistogastrik fistül benzeri bir tablo oluşturabilir. İntraoperatif olarak malignite ile inflamatuvar adezyon ayrımı yapılamıyorsa biyopsi, frozen section/dondurulmuş kesit incelemesi veya kalıcı patoloji ile histolojik doğrulama sağlanmalıdır. Mide kaynaklı malignite saptanması halinde temel hedef R0 rezeksiyondur. Rezektabl ve fizyolojik olarak uygun hastada tümörün lokalizasyonu ve proksimal cerrahi sınır gereksinimine göre distal/subtotal gastrektomi veya total gastrektomi, D2 lenfadenektomi ve invaze organın en-blok rezeksiyonu düşünülmelidir (Japanese Gastric Cancer Association, 2023). Safra kesesi en-blok rezeksiyona dahil edilir; karaciğer yatağı tutulumu şüphesi varsa sınırlı veya uygun karaciğer yatağı rezeksiyonu eklenebilir.

Yaygın peritoneal hastalık, pozitif peritoneal sitoloji, uzak metastaz, uzak lenf nodu tutulumu veya hastanın majör cerrahiye tolere edemeyecek durumda olması halinde agresif en-blok rezeksiyon zorlanmamalıdır. Bu durumda kanama, obstrüksiyon, sepsis veya beslenme sorunlarının kontrolüne yönelik palyatif

cerrahi, endoskopik girişimler, drenaj, stentleme, bypass veya sistemik onkolojik tedavi seçenekleri öncelik kazanır.

7.11.4. Preoperatif Kesin Tanı Yoksa Frozen Section

Her KEF’de rutin frozen section/dondurulmuş kesit incelemesi gerekli değildir. Ancak malignite şüphesi olan olgularda frozen section intraoperatif karar vermede önemli katkı sağlayabilir. Özellikle cerrahi stratejinin benign fistül onarımı ile onkolojik en-blok rezeksiyon arasında değişebileceği durumlarda histolojik doğrulama önemlidir.

Frozen section şu durumlarda istenmelidir:

- Safra kesesinde kitle görünümü veya düzensiz sert duvar kalınlaşması
- Fistül hattında tümöral, sert-infiltratif veya kolay kanayan doku görünümü
- Kolon veya mide tarafında kitle ya da ülseroinfiltratif lezyon
- Şüpheli bölgesel lenf nodu
- Karaciğer yatağına sert infiltrasyon şüphesi
- Sistik kanal veya safra yolu cerrahi sınır şüphesi
- Malignite ile ksantogranüloamatöz kolesistitin ayırt edilememesi
- Rezeksiyon sınırından emin olunamaması

Frozen section sonucu benign inflamasyon ile uyumlu ise ve makroskopik malignite şüphesi düşükse benign fistül yaklaşımı uygulanabilir. Bu durumda kolesistektomi, fistülün ayrılması ve gastrointestinal defektin primer onarımı düşünülebilir. Ancak cerrahın makroskopik şüphesi devam ediyorsa örnekleme hatası olasılığı göz önünde bulundurulmalı; ek örnekleme, kalıcı patoloji, ileri görüntüleme veya gerekirse ikinci aşama onkolojik cerrahi planlaması gündeme alınmalıdır.

Frozen section sonucu malignite saptanırsa cerrahi strateji; primer tümör kaynağı, rezektabilite durumu ve hastanın fizyolojik rezervi esas alınarak yeniden belirlenmelidir.

8. GÜNCEL TARTIŞMALAR

Mevcut literatürdeki temel kanıt boşluğu, hangi hasta alt grubunun hangi cerrahi stratejiden en fazla fayda gördüğünün net olmamasıdır. Enterolitotomi ile tek aşamalı cerrahinin hasta risk gruplarına göre karşılaştırılması, fistül onarımının uzun dönem rekürrens ve biliyer semptomlara etkisi, kolesistokolik fistüllerde primer onarım-rezeksiyon sınırlarını belirleyen objektif ölçütler, Bouveret sendromunda endoskopik başarı prediktörleri, Mirizzi Tip V

olgularında güvenli cerrahi sınırlar ve malign fistülizasyonda en-blok rezeksiyon stratejileri gelecekteki çalışmaların başlıca odak alanları olmalıdır.

9. SONUÇ

Kolesistoenterik fistüller, nadir görülmelerine rağmen cerrahın klinik muhakemesini en fazla sınavan biliyer patolojilerden biridir. Bu olgularda asıl mesele yalnızca fistülün varlığı değil; fistülün hangi klinik soruna yol açtığı, hastanın bu sorunu ne ölçüde tolere edebildiği ve cerrahinin hangi noktada güvenli kalacağıdır.

Bu bölümün temel mesajı, KEF cerrahisinde anatomik olarak en kapsamlı işlemin her zaman en doğru işlem olmadığıdır. Akut safra taşı ileusu, Bouveret sendromu, kolonik safra taşı ileusu, sepsis veya peritonit ile başvuran hastada öncelik, fistülü kapatmak değil yaşamı tehdit eden problemi kontrol altına almaktır. Bu nedenle enterolitotomi birçok hastada eksik değil, hedefe yönelik doğru ve yeterli bir cerrahidir.

Buna karşılık rezidü taş, persistan biliyer semptom, rekürren enfeksiyon, belirgin kolesistokolik fistül semptomları, güvenli anatomi veya malignite şüphesi varsa cerrahinin kapsamı genişleyebilir. Özellikle malignite olasılığında benign fistül mantığıyla ilerlenmemeli; histolojik doğrulama ve primer organa göre onkolojik rezeksiyon prensipleri gündeme alınmalıdır.

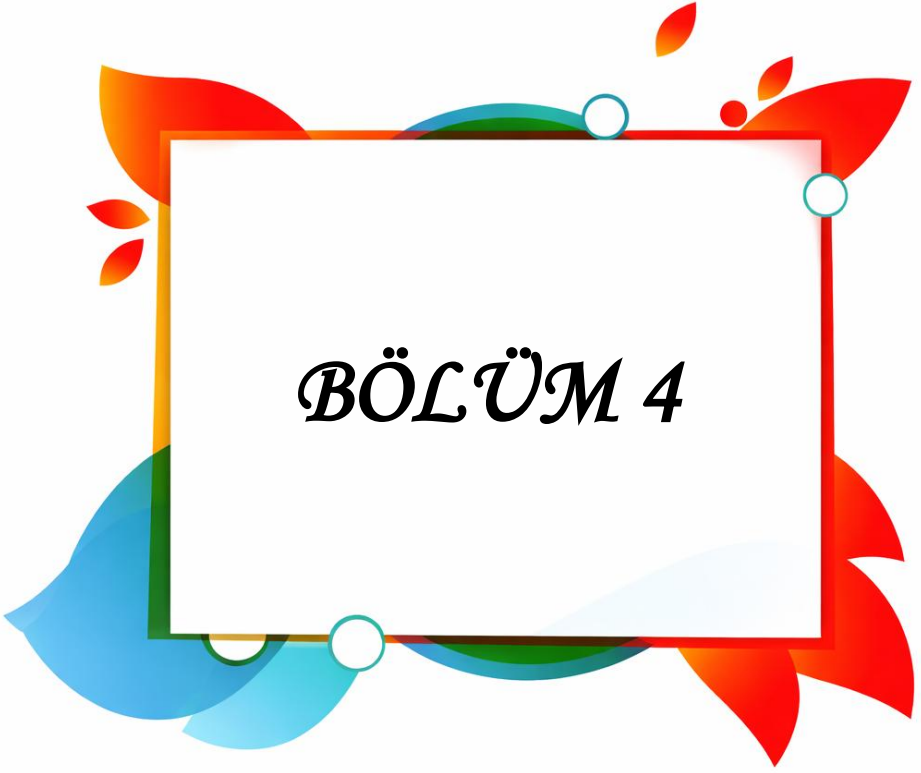
Sonuç olarak kolesistoenterik fistüllerde iyi cerrahi, her anatomik problemi aynı seansta düzeltme çabası değildir. İyi cerrahi; hastanın gerçek klinik problemini doğru tanımlamak, müdahalenin sınırını buna göre çizmek ve gerektiğinde daha az cerrahinin daha güvenli cerrahi olduğunu kabul edebilmektir.

Kaynaklar

- Augustin, G., Bruketa, T., Kunjko, K., Romić, I., Mikuš, M., Vrbanić, A., & Tropea, A. (2023). Colonic gallstone ileus: A systematic literature review with a diagnostic-therapeutic algorithm. *Updates in Surgery*, 75(5), 1071–1082. doi: 10.1007/s13304-023-01537-0
- Beltrán, M. A., Csendes, A., & Cruces, K. S. (2008). The relationship of Mirizzi syndrome and cholecystoenteric fistula: Validation of a modified classification. *World Journal of Surgery*, 32(10), 2237–2243. doi: 10.1007/s00268-008-9660-3
- Boland, M. R., Bass, G. A., Robertson, I., & Walsh, T. N. (2013). Cholecystogastric fistula: A brief report and review of the literature. *Journal of Surgical Case Reports*, 2013(4), rjt028. doi: 10.1093/jscr/rjt028
- Chang, L., Chang, M., Chang, H. M., Chang, A. I., & Chang, F. (2018). Clinical and radiological diagnosis of gallstone ileus: A mini review. *Emergency Radiology*, 25(2), 189–196. doi: 10.1007/s10140-017-1568-5
- Costi, R., Randone, B., Violi, V., Scatton, O., Sarli, L., Soubrane, O., Dousset, B., & Montariol, T. (2009). Cholecystocolonic fistula: Facts and myths. A review of the 231 published cases. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 16(1), 8–18. doi: 10.1007/s00534-008-0014-1
- Doole, E., McGinnis, D., & Fenton, J. (2022). A case of recurrent gallstone ileus within 1 week post enterolithotomy. *Journal of Surgical Case Reports*, 2022(3), rjac057. doi: 10.1093/jscr/rjac057
- Glenn, F., Reed, C., & Grafe, W. R. (1981). Biliary enteric fistula. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 153(4), 527–531.
- Ha, G. W., Lee, M. R., & Kim, J. H. (2015). Cholecystocolic fistula caused by gallbladder carcinoma: Preoperatively misdiagnosed as hepatic colon carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 21(15), 4765–4769. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4765
- Halabi, W. J., Kang, C. Y., Ketana, N., Lafaro, K. J., Nguyen, V. Q., Stamos, M. J., Imagawa, D. K., & Demirjian, A. N. (2014). Surgery for gallstone ileus: A nationwide comparison of trends and outcomes. *Annals of Surgery*, 259(2), 329–335. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827eefed
- Huang, S.-F., Han, Y.-H., Chen, J., Zhang, J., & Huang, H. (2022). Surgical management of cholecystoenteric fistula in patients with and without gallstone ileus: An experience of 29 cases. *Frontiers in Surgery*, 9, 950292. doi: 10.3389/fsurg.2022.950292
- Hung, Y.-L., Chong, S.-W., Cheng, C.-T., Huang, H.-K., & Hsieh, C.-H. (2021). Management of patients with acute cholecystitis after percutaneous

- cholecystostomy: From the acute stage to definitive surgical treatment. *Frontiers in Surgery*, 8, 616320. doi: 10.3389/fsurg.2021.616320
- Inukai, K. (2019). Gallstone ileus: A review. *BMJ Open Gastroenterology*, 6(1), e000344. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000344
- Japanese Gastric Cancer Association. (2023). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*, 26(1), 1–25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8
- Krell, R. W., & Wei, A. C. (2019). Gallbladder cancer: Surgical management. *Chinese Clinical Oncology*, 8(4), 36. doi: 10.21037/cco.2019.06.06
- Lassandro, F., Gagliardi, N., Scuderi, M., Pinto, A., Gatta, G., & Mazzeo, R. (2004). Gallstone ileus: Analysis of radiological findings in 27 patients. *European Journal of Radiology*, 50(1), 23–29. doi: 10.1016/j.ejrad.2003.11.011
- Lee, S. E., Kim, K. S., Kim, W. B., Kim, I. G., Nah, Y. W., Ryu, D. H., Park, J. S., Yoon, M. H., Cho, J. Y., Hong, T. H., Hwang, D. W., & Choi, D. W. (2014). Practical guidelines for the surgical treatment of gallbladder cancer. *Journal of Korean Medical Science*, 29(10), 1333–1340. doi: 10.3346/jkms.2014.29.10.1333
- Li, X.-Y., Zhao, X., Zheng, P., Kao, X.-M., Xiang, X.-S., & Ji, W. (2017). Laparoscopic management of cholecystoenteric fistula: A single-center experience. *Journal of International Medical Research*, 45(3), 1090–1097. doi: 10.1177/0300060517699038
- Liu, Y.-Y., Bi, S.-Y., He, Q.-R., Fan, Y., & Wu, S.-D. (2022). Developments in the diagnosis and management of cholecystoenteric fistula. *Journal of Investigative Surgery*, 35(11–12), 1841–1846. doi: 10.1080/08941939.2022.2113188
- Loftus, T. J., Brakenridge, S. C., Moore, F. A., Dessaigne, C. G., Sarosi, G. A., Zingarelli, W. J., et al. (2017). Routine surveillance cholangiography following percutaneous cholecystostomy delays drain removal and cholecystectomy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 82(2), 351–355. doi: 10.1097/TA.0000000000001315
- Mir, S. A., Hussain, Z., Davey, C. A., Miller, G. V., & Chintapatla, S. (2015). Management and outcome of recurrent gallstone ileus: A systematic review. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 7(8), 152–159. doi: 10.4240/wjgs.v7.i8.152
- Ong, J., Swift, C., Stokell, B. G., Ong, S., Lucarelli, P., Shankar, A., Rouhani, F. J., & Al-Naeeb, Y. (2020). Bouveret syndrome: A systematic review of endoscopic therapy and a novel predictive tool to aid in management. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 54(9), 758–768. doi: 10.1097/MCG.0000000000001221

- Pesce, A., Ramírez-Giraldo, C., Arkoudis, N.-A., Ramsay, G., Popivanov, G., Gurusamy, K., et al. (2025). Management of high-surgical-risk patients with acute cholecystitis following percutaneous cholecystostomy: Results of an international Delphi consensus study. *International Journal of Surgery*, 111(5), 3185–3192. doi: 10.1097/JS9.0000000000002325
- Ravikumar, R., & Williams, J. G. (2010). The operative management of gallstone ileus. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 92(4), 279–281. doi: 10.1308/003588410X12664192076377
- Reisner, R. M., & Cohen, J. R. (1994). Gallstone ileus: A review of 1001 reported cases. *The American Surgeon*, 60(6), 441–446.
- Rigler, L. G., Borman, C. N., & Noble, J. F. (1941). Gallstone obstruction: Pathogenesis and roentgen manifestations. *JAMA*, 117(21), 1753–1759. doi: 10.1001/jama.1941.02820470001001
- Rodríguez-Sanjuán, J. C., Casado, F., Fernández, M. J., Morales, D. J., & Naranjo, A. (1997). Cholecystectomy and fistula closure versus enterolithotomy alone in gallstone ileus. *British Journal of Surgery*, 84(5), 634–637. doi: 10.1046/j.1365-2168.1997.02637.x
- Turner, A. R., & O'Connor, A. (2025). Gallstone ileus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Vogel, J. D., Felder, S. I., Bhama, A. R., Hawkins, A. T., Langenfeld, S. J., Shaffer, V. O., Thorsen, A. J., Weiser, M. R., Chang, G. J., & Lightner, A. L. (2022). The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 65(2), 148–177. doi: 10.1097/DCR.0000000000002323
- Wang, C.-Y., Chiu, S.-H., Chang, W.-C., Ho, M.-H., & Chang, P.-Y. (2023). Cholecystoenteric fistula in a patient with advanced gallbladder cancer: A case report and review of literature. *World Journal of Clinical Cases*, 11(36), 8519–8526. doi: 10.12998/wjcc.v11.i36.8519
- Yamashita, H., Chijiwa, K., Ogawa, Y., Kuroki, S., & Tanaka, M. (1997). The internal biliary fistula: Reappraisal of incidence, type, diagnosis and management of 33 consecutive cases. *HPB Surgery*, 10(3), 143–147. doi: 10.1155/1997/95363
- Yu, C.-Y., Lin, C.-C., Shyu, R.-Y., Hsieh, C.-B., Wu, H.-S., Hwang, J.-I., Liou, C.-H., Chang, W.-C., & Chen, C.-Y. (2005). Value of CT in the diagnosis and management of gallstone ileus. *World Journal of Gastroenterology*, 11(14), 2142–2147. doi: 10.3748/wjg.v11.i14.2142
- Zippi, M., Toma, A., Hong, W., Fiorino, S., & Grottesi, A. (2023). A rare gastrointestinal bleeding due to a cholecystoduodenal fistula: A case report. *Egyptian Liver Journal*, 13, 55. doi: 10.1186/s43066-023-00292-6



BÖLÜM 4

Erişkin Hastalarda Koledok Kistleri: Güncel Cerrahi Yaklaşım, Malignite Riski ve Uzun Dönem Sonuçlar

Abdulkadir Akbaş¹ & Ulaş Aday²

1. Giriş

Koledok kistleri, intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yollarının anormal kistik dilatasyonu ile karakterize nadir konjenital biliyer sistem anomalileridir. İlk kez Alonso-Lej ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmış, daha sonra Todani ve arkadaşlarının geliştirdiği sınıflama sistemi ile günümüzde kullanılan morfolojik alt tiplere ayrılmıştır (Alonso-Lej, Rever, & Pessagno, 1959; Todani, Watanabe, Narusue, Tabuchi, & Okajima, 1977; Todani, Watanabe, Toki, & Morotomi, 2003).

Koledok kistleri çocukluk çağında daha sık tanı almakla birlikte, olguların önemli bir kısmı erişkin yaşta saptanmaktadır. Gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması, özellikle manyetik rezonans kolanjiyopankreatografinin (MRKP) rutin kullanıma girmesi ile erişkin dönemde tanı alan hasta sayısında belirgin artış gözlenmiştir. Erişkin hastalarda klinik tablo çocukluk çağından farklı olup; abdominal ağrı, kolanjit, pankreatit, koledok taşı, obstrüktif sarılık veya insidental görüntüleme bulguları en sık başvuru nedenlerini oluşturmaktadır (Brown et al., 2023; Machado, Chopra, Al-Zadjali, & Younus, 2015; Soares et al., 2014).

Koledok kistlerinin klinik önemi yalnızca biliyer semptomlardan kaynaklanmamaktadır. Uzun süreli safra stazı, kronik inflamasyon ve pankreatikobiliyer reflü sonucunda gelişen epitel hasarı, bu lezyonların premalign kabul edilmesine neden olmuştur. Özellikle Todani tip I ve tip IV kistlerde kolanjiyokarsinom ve diğer biliyer sistem maligniteleri için artmış risk söz konusudur. Malignite riski yaşla birlikte artmakta olup, erişkin yaşta tanı alan hastalarda çocukluk çağına göre belirgin olarak daha yüksektir (Bloomfield et al., 2024; Lee et al., 2011; ten Hove, de Meijer, Hulscher, & de Kleine, 2018).

Koledok kistlerinin etiopatogenezi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte en yaygın kabul gören teori, anormal pankreatikobiliyer bileşke

¹ Uzm. Dr., T.C Sağlık Bakanlığı Ceylanpınar Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ceylanpınar, Şanlıurfa. ORCID: 0000-0003-3243-4885

² Doç. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Cerrahisi Bilim Dalı, Diyarbakır. ORCID: 0000-0002-3161-0923

varlığıdır. Bu anatomik anomalinin pankreatik enzimlerin safra yollarına reflüsüne yol açarak kronik inflamasyon, epitel değişiklikleri ve progresif safra yolu dilatasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte embriyolojik gelişim kusurları, distal safra yolu obstrüksiyonu ve genetik yatkınlık gibi farklı mekanizmalar da öne sürülmüştür (Jabłońska, 2012; Khandelwal & Anand, 2012; Machado et al., 2015).

Günümüzde tedavinin temelini kistin komplet eksizyonu ve uygun biliyoenterik rekonstrüksiyon oluşturmaktadır. Özellikle tip I ve tip IV koledok kistlerinde komplet ekstrahepatik safra yolu rezeksiyonu ve Roux-en-Y hepatikojejunostomi altın standart cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda laparoskopik ve robotik tekniklerdeki gelişmeler minimal invaziv cerrahinin kullanımını artırmış olsa da, cerrahi tedavinin temel amacı komplikasyonların önlenmesi ve uzun dönem malignite riskinin azaltılmasıdır (Brown et al., 2023; Iglesias et al., 2024; Ronnekleiv-Kelly, Soares, Ejaz, & Pawlik, 2016).

Bu bölümde erişkin hastalarda koledok kistlerinin güncel etiyopatogenezi, sınıflandırılması, tanısal yaklaşımı, cerrahi tedavi seçenekleri, malignite riski ve uzun dönem sonuçları güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

2. Etiyopatogenez ve Patogenez

Koledok kistlerinin etiyopatogenezi günümüzde tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, hastalığın gelişimini açıklamak amacıyla çeşitli teoriler öne sürülmüştür. En yaygın kabul gören mekanizma, anormal pankreatikobiliyer bileşke (APBB) varlığı ve buna bağlı gelişen pankreatikobiliyer reflüdür (Brown et al., 2023; Jabłońska, 2012; Khandelwal & Anand, 2012). Normal anatomide pankreatik kanal ile ortak safra kanalı duodenum duvarı içerisinde birleşerek kısa bir ortak kanal oluşturur ve bu yapı Oddi sfinkteri tarafından kontrol edilir. APBB varlığında ise birleşme duodenum duvarı dışında gerçekleşmekte ve ortak kanal normalden daha uzun olmaktadır. Bu durum pankreatik enzimlerin safra yollarına geri kaçışına izin vererek safra yolu epitelinde kronik inflamasyon ve progresif hasara neden olmaktadır (Khandelwal & Anand, 2012; Machado et al., 2015).

Babbitt tarafından ortaya konulan teoriye göre pankreatik enzimlerin safra yollarına sürekli reflüsü safra kanal duvarında zayıflama, dilatasyon ve zaman içerisinde kistik genişleme ile sonuçlanmaktadır. Koledok kisti olan hastalarda safra içerisinde yüksek amilaz düzeylerinin saptanması bu teoriyi destekleyen önemli bulgulardan biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte APBB tüm hastalarda gösterilemediğinden, tek başına bu mekanizmanın hastalığın gelişimini açıklamakta yetersiz olduğu düşünülmektedir (Jabłońska, 2012; Khandelwal & Anand, 2012).

Koledok kisti gelişiminde embriyolojik gelişim kusurlarının da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Safra yollarının fetal dönemdeki kanalizasyon sürecinde meydana gelen anomalilerin, özellikle intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında yapısal bozukluklara yol açabileceği bildirilmektedir. Bu görüş özellikle APBB saptanmayan olguların açıklanmasında önem taşımaktadır (Machado et al., 2015; Soares et al., 2014).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, koledok kistlerinin yalnızca yapısal bir anomali olmadığını, aynı zamanda kronik inflamasyonun eşlik ettiği dinamik bir hastalık süreci olduğunu göstermiştir. Safra stazı, bakteriyel kolonizasyon, tekrarlayan kolanjit atakları ve pankreatik enzim maruziyeti sonucu gelişen inflamatuvar yanıt, epitelde metaplazi ve displazi gelişimine zemin hazırlamaktadır (Brown et al., 2023; Machado et al., 2015).

Koledok kistleri ile biliyer sistem maligniteleri arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Kronik inflamasyonun neden olduğu hücresel hasar sonucunda displazi-karsinom sekansının geliştiği düşünülmektedir. Özellikle KRAS mutasyonları, p53 ekspresyon değişiklikleri ve çeşitli moleküler sinyal yollarındaki bozuklukların kolanjiyokarsinom gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle koledok kistleri günümüzde premalign lezyonlar olarak kabul edilmekte ve tanı konulduğunda cerrahi tedavi önerilmektedir (Brown et al., 2023; Lee et al., 2011; ten Hove et al., 2018).

Etiyopatogenezin tam olarak aydınlatılamamış olması nedeniyle koledok kistlerinin gelişiminde tek bir mekanizmadan ziyade konjenital yapısal anomaliler, pankreatikobiliyer reflü, kronik inflamasyon ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel bir süreçten söz etmek daha doğru görünmektedir (Brown et al., 2023; Lee et al., 2011; ten Hove et al., 2018).

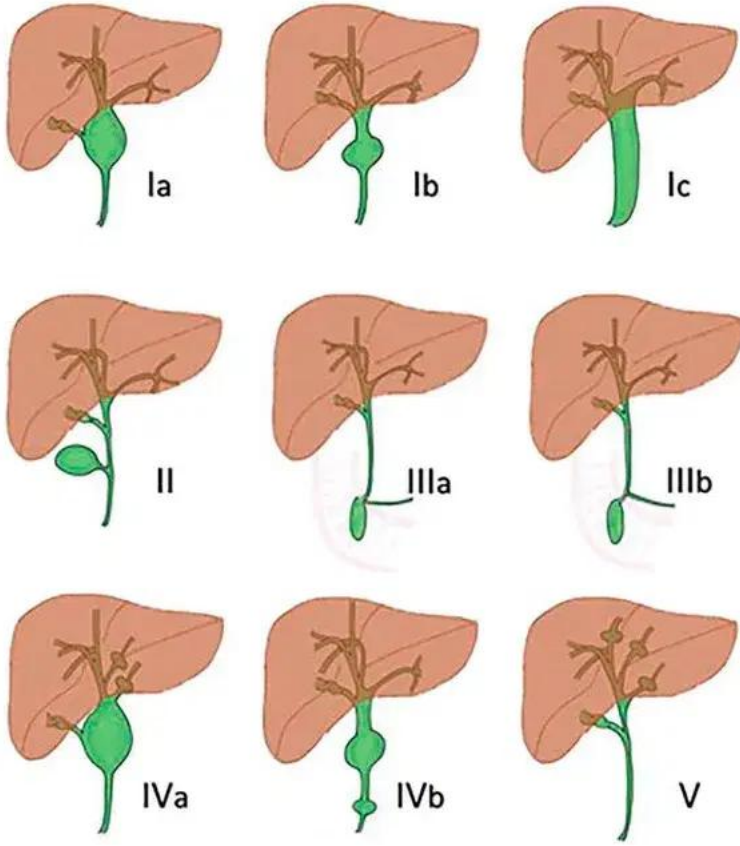
3. Sınıflandırma

Koledok kistlerinin sınıflandırılması hastalığın anatomik özelliklerinin tanımlanması, malignite riskinin öngörülmesi ve uygun cerrahi tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. İlk yaygın sınıflama Alonso-Lej ve arkadaşları tarafından 1959 yılında tanımlanmış olup üç temel kist tipini içermektedir. Ancak klinik pratikte günümüzde en yaygın kullanılan sistem, Todani ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve intrahepatik safra yolu tutulumunu da kapsayan sınıflamadır (Alonso-Lej et al., 1959; Todani et al., 1977; Todani et al., 2003), (Tablo 1).

Tip I Koledok Kistleri

Tip I kistler tüm koledok kistlerinin yaklaşık %50–80'ini oluşturmakta ve en sık görülen alt tip olarak kabul edilmektedir. Ekstrahepatik safra yolunda diffüz veya segmental dilatasyon ile karakterizedir. Morfolojik özelliklerine göre kistik (Tip IA), segmental (Tip IB) ve füziform (Tip IC) alt gruplara ayrılmaktadır. Malignite gelişimi açısından en yüksek risk taşıyan gruplardan biridir ve standart

tedavi komplet ekstrahepatik safra yolu eksizyonudur (Brown et al., 2023; Soares et al., 2014).



Şekil 1. Todani ve ark. sınıflaması temel alınarak uyarlanmıştır (Torres M et al. 023).

Tip II Koledok Kistleri

Tip II kistler ortak safra kanalından köken alan divertiküler çıkıntılar şeklinde görülür ve oldukça nadirdir. Tüm koledok kistlerinin yaklaşık %2-5'ini oluşturduğu bildirilmektedir. Genellikle sınırlı lezyonlar olup tedavide divertikül eksizyonu yeterli olmaktadır (Brown et al., 2023).

Tip III Koledok Kistleri (Koledokosel)

Tip III kistler veya koledokoseller, distal koledokun duodenal duvar içerisine doğru herniasyonu ile karakterizedir. Malignite riski diğer tiplere göre daha düşük olup çoğu olguda endoskopik sfinkterotomi veya endoskopik rezeksiyon yeterli tedavi sağlayabilmektedir (Brown et al., 2023; Khandelwal & Anand, 2012).

Tip IV Koledok Kistleri

Tip IV kistler hem intrahepatik hem de ekstrahepatik safra yollarını tutan multipl kistik dilatasyonlarla karakterizedir. Tip IVA olgularında intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları birlikte etkilenirken, Tip IVB yalnızca ekstrahepatik safra yollarındaki multipl dilatasyonları ifade etmektedir. Tip I kistlerle birlikte malignite gelişme riski en yüksek grubu oluştururlar ve cerrahi tedavi sonrasında dahi uzun dönem takip gerektirirler (Brown et al., 2023; Soares et al., 2014; ten Hove et al., 2018; Ronnekleiv-Kelly et al., 2016).

Tip V Koledok Kistleri

Tip V kistler yalnızca intrahepatik safra yollarını etkileyen multipl kistik dilatasyonlardan oluşur ve sıklıkla Caroli Disease ile ilişkilidir. Hastalık tekrarlayan kolanjit atakları, hepatolitiazis ve ilerleyici karaciğer hasarı ile seyredebilir. Tutulumun yaygınlığına göre segmenter karaciğer rezeksiyonu veya karaciğer transplantasyonu gerekebilmektedir (Brown et al., 2023; Machado et al., 2015).

Tablo 1. Todani Sınıflaması ve Cerrahi Yaklaşım

Tip	Anatomik Özellik	Malignite Riski	Önerilen Tedavi
I	Ekstrahepatik kistik/füziform dilatasyon	Yüksek	Komplet eksizyon + Roux-en-Y HJ
II	Koledok divertikülü	Düşük	Divertikül eksizyonu
III	Koledokosel	Düşük	Endoskopik tedavi
IVA	İntra ve ekstrahepatik tutulum	Çok yüksek	Eksizyon + HJ ± hepatektomi
IVB	Multipl ekstrahepatik dilatasyon	Yüksek	Eksizyon + HJ
V	Caroli hastalığı	Değişken	Hepatektomi veya transplantasyon

Sınıflamanın Cerrahi Önemi

Todani sınıflaması yalnızca anatomik bir tanımlama sistemi olmayıp tedavi planlamasının temelini oluşturmaktadır. Tip I ve Tip IV kistlerde komplet ekstrahepatik safra yolu eksizyonu ve Roux-en-Y hepatojejunostomi altın standart yaklaşım olarak kabul edilirken, Tip II kistlerde lokal eksizyon, Tip III kistlerde ise çoğu zaman endoskopik tedavi yeterli olmaktadır. Tip V kistlerde ise tedavi stratejisi intrahepatik tutulumun yaygınlığına göre

bireyselleştirilmelidir. Bu nedenle koledok kistlerinin doğru sınıflandırılması, cerrahi başarı ve uzun dönem sonuçlar üzerinde doğrudan etkili bir faktördür (Brown et al., 2023; Ronnekleiv-Kelly et al., 2016).

4. Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım

Koledok kistlerinin klinik prezentasyonu yaşa, kist tipine ve gelişen komplikasyonlara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Çocukluk çağında tanımlanan klasik abdominal ağrı, sarılık ve palpabl abdominal kitle triadı erişkin hastalarda nadiren görülmektedir. Erişkin olgularda en sık başvuru nedeni karın ağrısı olup bunu kolanjit, pankreatit, sarılık ve safra taşı hastalığına bağlı semptomlar izlemektedir. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı sayesinde asemptomatik veya insidental olarak saptanan olguların sayısında da belirgin artış gözlenmiştir (Soares et al., 2014; Machado et al., 2015; Brown et al., 2023; Bloomfield et al., 2024).

Karın ağrısı genellikle sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede hissedilmekte ve intermitan karakter göstermektedir. Safra stazına bağlı gelişen bakteriyel enfeksiyonlar tekrarlayan kolanjit ataklarına yol açabilmekte, özellikle erişkin hastalarda ateş, titreme ve sarılık ile seyreden klinik tablolar görülebilmektedir. Anormal pankreatikobiliyer bileşke varlığında pankreatik enzim reflüsüne bağlı akut pankreatit gelişimi de sık bildirilen komplikasyonlardan biridir (Khandelwal & Anand, 2012; Machado et al., 2015; Brown et al., 2023).

Laboratuvar bulguları spesifik değildir ve çoğunlukla eşlik eden komplikasyonları yansıtır. Kolestatik enzimlerde yükselme, hiperbilirubinemi, transaminaz yüksekliği ve inflamasyon belirteçlerinde artış görülebilir. Kolanjit gelişen hastalarda lökositoz ve C-reaktif protein yüksekliği sık karşılaşılan bulgulardır (Soares et al., 2014; Brown et al., 2023).

Görüntüleme yöntemleri tanının temelini oluşturmaktadır. Ultrasonografi genellikle ilk başvuru olan yöntem olup safra yollarındaki dilatasyonu göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir. Bununla birlikte distal koledokun değerlendirilmesindeki kısıtlılıkları nedeniyle tek başına yeterli değildir (Khandelwal & Anand, 2012; Brown et al., 2023).

Bilgisayarlı tomografi, kistin boyutu, komşu anatomik yapılarla ilişkisi ve olası malignite bulgularının değerlendirilmesinde yararlı bilgiler sağlamaktadır. Ayrıca intrahepatik safra yolu dilatasyonu, hepatolitiazis ve eşlik eden pankreatik patolojilerin gösterilmesinde önemli katkı sunmaktadır (Soares et al., 2014; Brown et al., 2023).

Günümüzde manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP), koledok kistlerinin tanısında altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. MRKP noninvaziv olması, iyonizan radyasyon içermemesi ve tüm biliyer ağacın ayrıntılı olarak görüntülenmesine olanak sağlaması nedeniyle hem tanı hem de cerrahi planlama aşamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca

Todani sınıflamasının doğru şekilde yapılmasına ve anormal pankreatikobiliyer bileşkenin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır (Soares et al., 2014; Brown et al., 2023; Khandelwal & Anand, 2012).

Geçmişte tanısal amaçla sıklıkla kullanılan endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), günümüzde büyük ölçüde terapötik amaçlarla kullanılmaktadır. ERCP özellikle koledokosel olgularında endoskopik tedavi uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte pankreatit ve diğer işlem ilişkili komplikasyon riskleri nedeniyle yalnızca seçilmiş hastalarda tercih edilmektedir (Khandelwal & Anand, 2012; Brown et al., 2023).

Endoskopik ultrasonografi (EUS), özellikle malignite şüphesi bulunan olgularda duvar kalınlaşması, intraluminal lezyonlar ve periampuller bölgenin değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Son yıllarda EUS'un tanısal algoritmadaki rolü giderek artmaktadır (Brown et al., 2023; Bloomfield et al., 2024).

Sonuç olarak erişkin hastalarda koledok kistlerinin tanısı klinik bulgular ile görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Günümüzde MRKP tanısal değerlendirmede temel yöntem olarak kabul edilmekte, diğer görüntüleme modaliteleri ise klinik gereksinimlere göre tamamlayıcı rol üstlenmektedir (Brown et al., 2023; Soares et al., 2014; Khandelwal & Anand, 2012).

5. Malignite Riski ve Karsinogenez

Koledok kistleri günümüzde premalign lezyonlar olarak kabul edilmekte ve malign transformasyon riski nedeniyle tanı konulduğunda cerrahi tedavi önerilmektedir. Çocukluk çağında tanı alan hastalarda malignite gelişimi nadir görülmekle birlikte, yaş ilerledikçe risk belirgin şekilde artmaktadır. Bu durum erişkin hastalarda koledok kistlerinin yönetimini yalnızca semptom kontrolünden çıkarak onkolojik bir perspektife taşımıştır (Bloomfield et al., 2024; ten Hove et al., 2018; Lee et al., 2011; Brown et al., 2023).

Koledok kistleri ile ilişkili maligniteler arasında en sık kolanjiyokarsinom görülmekte, bunu safra kesesi kanseri izlemektedir. Daha nadir olarak ampulla Vater ve pankreatikobiliyer sistemin diğer maligniteleri de bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda koledok kisti bulunan hastalarda yaşam boyu malignite riskinin genel popülasyona göre belirgin derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (Lee et al., 2011; ten Hove et al., 2018; Han et al., 2021; Bloomfield et al., 2024).

Malignite riski tüm koledok kisti tiplerinde aynı değildir. Todani tip I ve tip IV kistler en yüksek malignite riski taşıyan gruplar olarak kabul edilmektedir. Bunun temel nedeni, ekstrahepatik safra yollarında uzun süre devam eden kronik inflamasyon ve pankreatikobiliyer reflüye bağlı yaygın epitel hasarıdır. Buna karşın tip II ve tip III kistlerde malign dönüşüm daha nadir görülmektedir (ten Hove et al., 2018; Lee et al., 2011; Brown et al., 2023; Bloomfield et al., 2024).

Koledok kistlerinde karsinogenez multifaktöriyel bir süreçtir. En yaygın kabul gören mekanizma, anormal pankreatikobiliyer bileşke nedeniyle pankreatik enzimlerin safra yollarına reflü etmesidir. Pankreatik enzim maruziyeti safra yolu epitelinde kronik inflamasyon, mukozal hasar ve rejeneratif değişikliklere yol açmaktadır. Uzun dönemde metaplazi, displazi ve invaziv karsinom gelişimi ile sonuçlanan bir displazi-karsinom sekansının ortaya çıktığı düşünülmektedir (Khandelwal & Anand, 2012; Machado et al., 2015; Brown et al., 2023).

Kronik inflamasyonun yanı sıra moleküler düzeyde çeşitli genetik değişiklikler de tanımlanmıştır. Özellikle KRAS mutasyonları, p53 ekspresyon bozuklukları ve hücre proliferasyonunu düzenleyen sinyal yollarındaki değişikliklerin malign transformasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgular koledok kistlerinin yalnızca yapısal anomaliler olmadığını, aynı zamanda neoplastik dönüşüme yatkın biyolojik bir zemin oluşturduğunu göstermektedir (Lee et al., 2011; Han et al., 2021; Brown et al., 2023).

Cerrahi rezeksiyon malignite riskini belirgin ölçüde azaltmakla birlikte riski tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Özellikle tip IV kistler ve intrahepatik safra yolu tutulumu bulunan hastalarda rezeksiyon sonrasında dahi kolanjiyokarsinom gelişimi bildirilmiştir. Rezidüel biliyer epitel, kronik inflamasyon ve anastomoz bölgesinde gelişebilen değişiklikler bu riskten sorumlu tutulmaktadır (Madadi-Sanjani et al., 2019; Koea et al., 2022; Han et al., 2021).

Bu nedenle güncel yaklaşım yalnızca kistin eksizyonu ile sınırlı değildir. Koledok kisti nedeniyle opere edilen hastaların uzun dönem ve hatta yaşam boyu takip edilmesi önerilmektedir. Düzenli klinik değerlendirme, karaciğer fonksiyon testleri ve uygun görüntüleme yöntemleri ile yapılan izlem, geç dönem komplikasyonların ve olası malign dönüşümün erken tanınmasına katkı sağlayabilmektedir (Madadi-Sanjani et al., 2019; Koea et al., 2022; Brown et al., 2023).

Sonuç olarak koledok kistleri erişkin hastalarda önemli bir malignite potansiyeline sahip premalign biliyer lezyonlardır. Özellikle Todani tip I ve tip IV kistlerde risk daha yüksek olup, erken tanı, komplet cerrahi rezeksiyon ve uygun uzun dönem takip hastaların prognozunu belirleyen temel faktörlerdir (ten Hove et al., 2018; Bloomfield et al., 2024; Koea et al., 2022).

Tablo 2. Koledok Kistlerinde Malignite Gelişimi İçin Risk Faktörleri	
Risk Faktörü	Klinik Önemi
İleri yaş	Risk yaşla artar
Tip I kist	En sık malign dönüşüm
Tip IVA kist	En yüksek riskli grup
Anormal pankreatikobiliyer bileşke	Kronik pankreatik reflü
Uzun süreli safra stazı	Epitel hasarı
Tekrarlayan kolanjit	Kronik inflamasyon
Hepatolitiazis	Displazi riskinde artış
Rezidüel kist dokusu	Geç malignite
Displazi varlığı	Kanser öncüsü lezyon

6. Cerrahi Tedavi

Koledok kistlerinde cerrahi tedavi günümüzde semptom kontrolünün ötesinde, komplikasyonların ve malign transformasyon riskinin önlenmesini amaçlayan definitif bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Geçmişte uygulanan kistoenterostomi ve diğer drenaj prosedürleri yüksek kolanjit, hepatolitiazis ve malignite oranları nedeniyle büyük ölçüde terk edilmiş, yerlerini komplet kist eksizyonuna bırakmıştır (Atkinson et al., 2003; Jesudason et al., 2006; Ronnekleiv-Kelly et al., 2016; Brown et al., 2023).

6.1. Cerrahi Endikasyonlar

Günümüzde koledok kisti tanısı alan hemen tüm erişkin hastalarda cerrahi tedavi önerilmektedir. Karın ağrısı, kolanjit, pankreatit, sarılık veya safra taşı hastalığı gibi semptomların varlığı kesin cerrahi endikasyon oluşturmakla birlikte, asemptomatik olgularda da malignite riski nedeniyle rezeksiyon önerilmektedir (Ronnekleiv-Kelly et al., 2016; Brown et al., 2023; Bloomfield et al., 2024).

Cerrahi tedavi özellikle aşağıdaki durumlarda geciktirilmemelidir:

- Tekrarlayan kolanjit atakları
- Pankreatit öyküsü
- İlerleyici safra yolu dilatasyonu
- İntrahepatik taş varlığı
- Displazi veya malignite şüphesi
- Anormal pankreatikobiliyer bileşke saptanması

6.2. Preoperatif Değerlendirme

Başarılı cerrahi tedavi ayrıntılı preoperatif değerlendirme ile başlamaktadır. Cerrahi planlamada amaç yalnızca kistin varlığını göstermek değil, aynı zamanda kistin anatomik yayılımını, intrahepatik tutulum derecesini ve olası malignite bulgularını ortaya koymaktır (Soares et al., 2014; Brown et al., 2023).

MRKP günümüzde cerrahi planlamanın temel görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. İntrahepatik safra yollarının durumu, pankreatikobiliyer bileşkenin anatomisi ve Todani sınıflaması preoperatif dönemde ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (Khandelwal & Anand, 2012; Soares et al., 2014; Brown et al., 2023).

Akut kolanjit bulunan hastalarda öncelikle enfeksiyon kontrol altına alınmalı, gerekli durumlarda antibiyotik tedavisi ve biliyer drenaj uygulanmalıdır. Aktif enfeksiyon varlığında elektif rezeksiyon önerilmemektedir (Soares et al., 2014; Ronnekleiv-Kelly et al., 2016).

6.3. Cerrahi Tedavinin Temel Prensipleri

Modern cerrahi yaklaşımın temelini komplet kist eksizyonu oluşturmaktadır. Cerrahinin amacı yalnızca dilate segmenti çıkarmak değil, malign transformasyona yatkın tüm epitel dokusunu ortadan kaldırmaktır (Atkinson et al., 2003; Jesudason et al., 2006; Brown et al., 2023).

Cerrahi sırasında üç temel prensip önem taşımaktadır:

1. Ekstrahepatik safra yolunun tam eksizyonu
2. Distal intrapancreatik segmentin mümkün olduğunca tamamen çıkarılması
3. Güvenilir ve geniş çaplı biliyoenterik rekonstrüksiyon yapılması

Kolesistektomi operasyonun rutin bir parçası olarak uygulanmalıdır. Özellikle anormal pankreatikobiliyer bileşke bulunan hastalarda safra kesesi kanseri riski arttığından safra kesesinin korunmasının yeri yoktur (Brown et al., 2023; Lee et al., 2011; Ronnekleiv-Kelly et al., 2016).

6.4. Tip I Koledok Kistlerinde Cerrahi Tedavi

Tip I kistler erişkinlerde en sık karşılaşılan koledok kisti tipidir ve standart tedavi komplet ekstrahepatik safra yolu eksizyonudur (Soares et al., 2014; Brown et al., 2023).

Cerrahi genellikle kolesistektomi ile başlar. Daha sonra hepatoduodenal ligaman disseke edilerek kistik yapı ortaya konur. Diseksiyon sırasında portal ven ve hepatic arter dikkatle korunmalıdır (Jesudason et al., 2006; Ronnekleiv-Kelly et al., 2016). Distal diseksiyon pankreas içerisine kadar ilerletilir. Bu aşama operasyonun en kritik bölümlerinden biridir. Rezidüel intrapancreatik safra yolu

birakılması ilerleyen yıllarda taş oluşumu, kolanjit ve malignite gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (Atkinson et al., 2003; Jesudason et al., 2006; Brown et al., 2023). Proksimal rezeksiyon hepatik kanal bifurkasyonuna kadar uzatılmalı ve sağ-sol hepatik kanal birleşim seviyesinde sağlıklı mukozaya ulaşılmalıdır. Şüpheli olgularda frozen-section incelemesi düşünülebilir (Brown et al., 2023). Rezeksiyon sonrasında en yaygın rekonstrüksiyon yöntemi Roux-en-Y hepatikojejunostomidir (Brown et al., 2023; Iglesias et al., 2024).

6.5. Tip II ve Tip III Kistlerde Cerrahi Tedavi

Tip II kistler genellikle koledok duvarından kaynaklanan divertiküler oluşumlar şeklindedir. Tedavi çoğu olguda divertikül eksizyonu ve safra yolu duvarının primer onarımından oluşmaktadır (Brown et al., 2023; Machado et al., 2015).

Tip III kistler (koledokosel) diğer tiplerden farklı davranış göstermektedir. Günümüzde çoğu hasta endoskopik sfinkterotomi veya endoskopik eksizyon ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Cerrahi yaklaşım yalnızca seçilmiş olgularda gerekmektedir (Ronnekleiv-Kelly et al., 2016).

6.6. Tip IVA Kistlerde Cerrahi Tedavi

Tip IVA kistler hem intrahepatik hem de ekstrahepatik safra yollarını etkileyen kompleks lezyonlardır ve erişkin cerrahisi açısından en zor hasta grubunu oluşturmaktadır. Ekstrahepatik safra yolunun komplet eksizyonu standart yaklaşım olmakla birlikte, intrahepatik tutulumun yaygınlığı tedavi stratejisini belirlemektedir. Tutulumun karaciğerin tek lobu veya segmentleri ile sınırlı olduğu olgularda hepatik rezeksiyon uygulanabilir. Özellikle sol lob ağırlıklı hastalıkta sol hepatektomi başarılı sonuçlar vermektedir. Bilateral yaygın intrahepatik tutulum bulunan hastalarda ise rekürren kolanjit, hepatolitiazis ve malignite riski nedeniyle daha yakın takip gerekmektedir. Seçilmiş ileri olgularda karaciğer transplantasyonu gündeme gelebilmektedir (Todani et al., 1977; Todani et al., 2003; Brown et al., 2023; Ronnekleiv-Kelly et al., 2016).

6.7. Tip V Kistlerde Cerrahi Tedavi

Tip V kistler veya Caroli hastalığı yalnızca intrahepatik safra yollarını etkilemektedir. Cerrahi yaklaşım hastalığın yaygınlığına göre değişmektedir. Lokalize hastalıkta anatomik karaciğer rezeksiyonu küratif tedavi sağlayabilmektedir. Buna karşılık bilateral yaygın tutulum, sekonder biliyer siroz veya portal hipertansiyon gelişen olgularda karaciğer transplantasyonu en etkili tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Khandelwal & Anand, 2012; Brown et al., 2023).

6.8. Rekonstrüksiyon Seçimi

Rezeksiyon sonrasında en sık kullanılan iki yöntem Roux-en-Y hepatikojejunostomi ve hepatikoduodenostomidir. Roux-en-Y

hepatikojejunostomi düşük duodenobiliyer reflü oranı ve başarılı uzun dönem sonuçları nedeniyle birçok merkezde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (Brown et al., 2023; Atkinson et al., 2003). Hepatikoduodenostomi ise teknik olarak daha kolay uygulanabilmekte ve postoperatif endoskopik girişimlere olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda safra reflüsü ve gastrit oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Atkinson et al., 2003).

Güncel kanıtlar her iki yöntemin erken dönem sonuçlarının benzer olduğunu göstermekle birlikte, erişkin hastalarda Roux-en-Y hepatikojejunostomi halen en yaygın tercih edilen rekonstrüksiyon yöntemidir.

Tablo 3. Hepatikojejunostomi ve Hepatikoduodenostominin Karşılaştırılması		
Özellik	Hepatikojejunostomi	Hepatikoduodenostomi
Teknik karmaşıklık	Daha yüksek	Daha düşük
Operasyon süresi	Daha uzun	Daha kısa
Duodenobiliyer reflü	Daha düşük	Daha yüksek
Endoskopik erişim	Zor	Kolay
Uzun dönem deneyim	Çok fazla	Daha sınırlı
Güncel tercih	Altın standart	Seçilmiş olgular

6.9. Cerrahi Tuzaklar ve Teknik İpuçları

Koledok kisti cerrahisinde başarısızlığın en sık nedenlerinden biri yetersiz rezeksiyondur. Özellikle distal intrapancreatik segmentin bırakılması uzun dönem komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Diğer önemli teknik sorunlar şunlardır:

- Yetersiz proksimal rezeksiyon
- Dar hepatikojejunostomi anastomozu
- İntrahepatik hastalığın eksik değerlendirilmesi
- Eşlik eden malignitenin gözden kaçırılması
- Tip IVA hastalarda rezidüel hastalık bırakılması

Bu nedenle operasyon öncesi ayrıntılı görüntüleme, dikkatli cerrahi planlama ve hepatopankreatobilier cerrahi prensiplerine uygun disseksiyon başarılı sonuçların temelini oluşturmaktadır (Ronnekleiv-Kelly et al., 2016).

7. Minimal İnvaziv Cerrahi Yaklaşımlar

Son yirmi yılda minimal invaziv cerrahide yaşanan gelişmeler koledok kistlerinin tedavisine de yansımış ve laparoskopik ile robotik cerrahi uygulamaları giderek yaygınlaşmıştır. İlk laparoskopik koledok kisti eksizyonu

1995 yılında bildirilmiş olup günümüzde özellikle yüksek hacimli hepatopankreatobilier merkezlerde güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir. Laparoskopik cerrahi; daha az postoperatif ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi, daha hızlı iyileşme ve daha iyi kozmetik sonuçlar gibi avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte hepatik hilus diseksiyonu, distal intrapancreatik safra yolu rezeksiyonu ve biliyoenterik anastomoz oluşturulması teknik açıdan ileri düzey deneyim gerektirmektedir. Robotik cerrahi üç boyutlu görüntüleme, gelişmiş enstrüman hareket kabiliyeti ve ergonomik avantajları sayesinde özellikle biliyoenterik rekonstrüksiyon aşamasında bazı teknik üstünlükler sağlayabilmektedir. Ancak yüksek maliyet ve sınırlı erişilebilirlik nedeniyle kullanımı halen belirli merkezlerle sınırlıdır (Yin T et al. 2022).

Güncel literatürde açık, laparoskopik ve robotik cerrahi yöntemler arasında uzun dönem sonuçlar açısından belirgin üstünlük gösterilememiştir. Bu nedenle cerrahi yaklaşım seçiminde hastanın özellikleri, kistin anatomik yapısı ve cerrahın deneyimi belirleyici faktörler olarak kabul edilmektedir (Brown ZJ et al. 2023, Yin T et al. 2022).

8. Postoperatif Komplikasyonlar ve Uzun Dönem İzlem

Koledok kisti cerrahisi sonrasında erken ve geç dönem komplikasyonlar görülebilmektedir. Erken dönemde en sık karşılaşılan komplikasyonlar safra kaçağı, intraabdominal koleksiyon, yara yeri enfeksiyonu ve postoperatif pankreatittir. Safra kaçağı genellikle biliyoenterik anastomoz hattından kaynaklanmakta olup çoğu olguda drenaj ve destek tedavisi ile kontrol altına alınabilmektedir. Nadiren girişimsel radyoloji veya yeniden cerrahi müdahale gerekebilir (Brown ZJ et al. 2023, Ronnekleiv-Kelly et al., 2016, Han WS et al. 2021).

Geç dönem komplikasyonlar arasında anastomoz darlığı, tekrarlayan kolanjit, intrahepatik taş oluşumu ve rezidüel safra yolu hastalığı yer almaktadır. Anastomoz darlığı uzun dönem takipte en önemli sorunlardan biri olup tekrarlayan enfeksiyonlar ve sekonder biliyer siroz gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Komplet rezeksiyon uygulanmış hastalarda dahi malignite riski tamamen ortadan kalkmamaktadır. Özellikle tip IV kistler, intrahepatik safra yolu tutulumu bulunan olgular ve daha önce displazi saptanan hastalarda geç dönemde kolanjiyokarsinom gelişimi bildirilmiştir. Bu nedenle günümüzde koledok kisti nedeniyle opere edilen hastalar için uzun dönem hatta yaşam boyu takip önerilmektedir (Madadi-Sanjani O et al. 2019, Han WS et al. 2021, Koea J et al. 2022).

Takip programları konusunda tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte yıllık klinik değerlendirme, karaciğer fonksiyon testleri ve uygun görüntüleme yöntemleri önerilmektedir. Ultrasonografi çoğu hasta için yeterli bir tarama yöntemi olmakla birlikte şüpheli bulguların varlığında manyetik rezonans

kolanjiyopankreatografi kullanılabilir. Özellikle yüksek riskli hastalarda daha yakın takip planlanmalıdır (Madadi-Sanjani O et al. 2019, Koea J et al. 2022).

Uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde komplet kist eksizyonu ve uygun biliyoenterik rekonstrüksiyon uygulanan hastalarda yaşam kalitesinin yüksek olduğu ve komplikasyon oranlarının kabul edilebilir düzeylerde seyrettiği bildirilmektedir. Bu nedenle erken tanı, doğru cerrahi planlama ve düzenli takip koledok kisti yönetiminin temel bileşenlerini oluşturmaktadır (Han WS et al. 2021, Koea J et al. 2022).

Tablo 4. Koledok Kisti Cerrahisi Sonrası Komplikasyonlar	
Erken Dönem	Geç Dönem
Safra kaçağı	Anastomoz darlığı
İntraabdominal koleksiyon	Rekürren kolanjit
Kanama	Hepatitis
Pankreatit	Sekonder biliyer siroz
Yara enfeksiyonu	Kolanjiyokarsinom

9. Sonuç

Koledok kistleri erişkin yaş grubunda nadir görülmekle birlikte önemli morbidite ve malignite potansiyeline sahip konjenital biliyer sistem anomalileridir. Günümüzde gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı sayesinde tanı oranları artmış, hastalığın doğal seyri ve komplikasyonları daha iyi anlaşılmıştır. Koledok kistlerinin yönetiminde temel prensip komplet kist eksizyonu ve güvenilir biliyoenterik rekonstrüksiyonun sağlanmasıdır. Özellikle Todani tip I ve tip IV kistlerde cerrahi tedavi yalnızca semptomların giderilmesi açısından değil, malignite riskinin azaltılması açısından da büyük önem taşımaktadır.

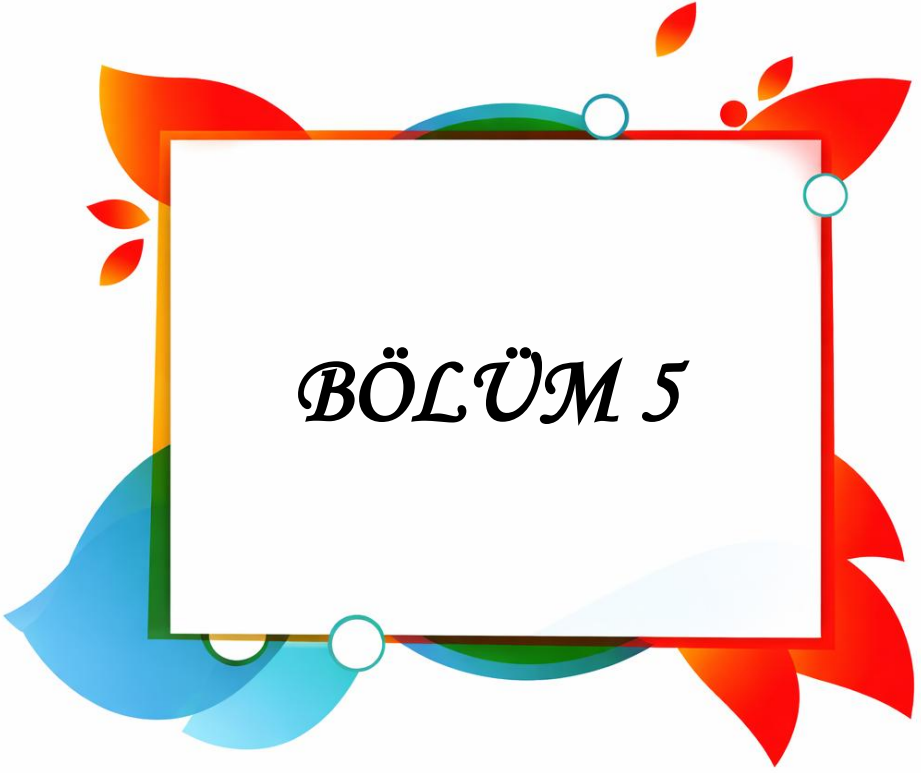
Minimal invaziv cerrahi teknikler giderek yaygınlaşmakla birlikte tedavinin başarısını belirleyen temel unsur doğru hasta seçimi, eksiksiz rezeksiyon ve uygun rekonstrüksiyondur. Cerrahi tedavi sonrasında dahi belirli ölçüde malignite riski devam edebildiğinden uzun dönem takip ihmal edilmemelidir.

Sonuç olarak erişkin hastalarda koledok kistleri multidisipliner yaklaşım gerektiren, cerrahi tedavinin merkezde yer aldığı ve yaşam boyu izlem gerektirebilen kompleks hepatobilier hastalıklardır.

Kaynaklar

- Alonso-Lej F, Rever WB Jr, Pessagno DJ. Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and an analysis of 94, cases. *Int Abstr Surg*. 1959;108(1):1-30.
- Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg*. 1977;134(2):263-269.
- Todani T, Watanabe Y, Toki A, Morotomi Y. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10(5):340-344.
- Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management. *J Am Coll Surg*. 2014;219(6):1167-1180.
- Machado NO, Chopra PJ, Al-Zadjali A, Younas S. Choledochal Cyst in Adults: Etiopathogenesis, Presentation, Management, and Outcome-Case Series and Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:602591.
- Brown ZJ, Baghdadi A, Kamel I, Labiner HE, Hewitt DB, Pawlik TM. Diagnosis and management of choledochal cysts. *HPB (Oxford)*. 2023;25(1):14-25.
- Bloomfield GC, Nigam A, Calvo IG, et al. Characteristics and malignancy rates of adult patients diagnosed with choledochal cyst in the West: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2024;28(1):77-87.
- Ten Hove A, de Meijer VE, Hulscher JBF, de Kleine RHJ. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg*. 2018;105(5):482-490.
- Lee SE, Jang JY, Lee YJ, et al. Choledochal cyst and associated malignant tumors in adults: a multicenter survey in South Korea. *Arch Surg*. 2011;146(10):1178-1184.
- Madadi-Sanjani O, Wirth TC, Kuebler JF, Petersen C, Ure BM. Choledochal Cyst and Malignancy: A Plea for Lifelong Follow-Up. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29(2):143-149.
- Khandelwal C, Anand U, Kumar B, Priyadarshi RN. Diagnosis and management of choledochal cysts. *Indian J Surg*. 2012;74(1):29-34.
- Jabłońska B. Biliary cysts: etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2012;18(35):4801-4810.
- Babbitt DP. Congenital choledochal cysts: new etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb. *Ann Radiol (Paris)*. 1969;12(3):231-240.
- Ronnekleiv-Kelly SM, Soares KC, Ejaz A, Pawlik TM. Management of choledochal cysts. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(3):225-231.

- Yin T, Chen S, Li Q, Huang T, Li L, Diao M. Comparison of outcomes and safety of laparoscopic and robotic-assisted cyst excision and hepaticojejunostomy for choledochal cysts: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Feb 26;75:103412.
- Iglesias N, Huerta CT, Lynn R, Perez EA. Biliary Reconstruction with Hepaticoduodenostomy Versus Hepaticojejunostomy After Choledochal Cyst Resection: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024;13(21):6556. Published 2024 Oct 31.
- Han WS, Kim H, Sohn HJ, et al. Clinical characteristics of patients with malignancy and long-term outcomes of surgical treatment of patients with choledochal cyst. *Ann Surg Treat Res*. 2021;101(6):332-339.
- Koea J, O'Grady M, Agrawal J, Srinivasa S. Defining an optimal surveillance strategy for patients following choledochal cyst resection: results of a systematic review. *ANZ J Surg*. 2022;92(6):1356-1364.
- Torres M, Becerra M, Ventura Choledochal Cyst: Clinical Features, Diagnosis and Treatment Perspectives *JBiliary Tract - Review and Recent Progress (2023)*



BÖLÜM 5

Familial Pancreatic Cancer

Engin Baştürk¹

Introduction

Familial pancreatic cancer (FPC) is a term used to describe families in which pancreatic cancer occurs with an increased frequency compared with the general population. Approximately 10% of all pancreatic cancer cases are considered to have a familial component. Because pancreatic cancer has a poor prognosis with a 5-year survival rate of approximately 7%, surveillance programs for individuals at high risk may provide important clinical benefits.

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common form of pancreatic cancer and often presents with symptoms only at advanced stages of the disease. Consequently, currently available treatments are frequently insufficient to achieve complete eradication of the disease. Individuals with hereditary tumor syndromes or those with affected relatives may therefore be included in screening programs.

These surveillance programs aim not only to collect data regarding the natural history of the disease but also to detect and treat precursor lesions before they progress into invasive malignancy. The major precursor lesions include:

- Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)
- Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)
- Mucinous cystic neoplasm (MCN)

The pancreas is a pear-shaped organ located between the stomach and the vertebral column and has both endocrine and exocrine functions. It produces digestive enzymes that assist in food digestion and secretes hormones such as insulin, which regulates blood glucose levels. Pancreatic ductal adenocarcinoma arises from the epithelial cells lining the pancreatic ducts after these cells undergo malignant transformation and uncontrolled proliferation.

¹ MD., General Surgery Specialist, Tuzla Mercan Hospital, Faculty of Medicine, Altınbaş University, Istanbul, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6787-8588

Definition

Familial pancreatic cancer refers to individuals with two or more first-degree relatives diagnosed with pancreatic cancer in the absence of another hereditary tumor syndrome¹. According to data from the Johns Hopkins National Familial Pancreas Tumor Registry, individuals with two affected first-degree relatives have a 6.4-fold increased risk of developing PDAC, while those with multiple affected relatives have an approximately nine-fold increased risk². If an individual has three or more first-degree relatives with pancreatic cancer, the risk of developing PDAC may increase up to 32-fold².

Families with at least two members diagnosed with pancreatic cancer are generally considered to have familial pancreatic cancer. Examples include cases involving a parent and child, siblings, or at least three affected members within the same family. Even healthy individuals from such families may carry a significantly elevated lifetime risk of developing pancreatic cancer.

Precursor Lesions and Associated Syndromes

Pancreatic cancer develops through a multistep process involving the progression from low-grade precursor lesions to high-grade dysplasia and ultimately invasive carcinoma³⁻⁴.

The most commonly recognized precursor lesions include:

- Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)
- Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)
- Mucinous cystic neoplasm (MCN)⁵⁻⁷

Certain hereditary cancer syndromes are also associated with an increased risk of pancreatic cancer, including:

- Peutz-Jeghers syndrome (PJS)
- Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome⁸⁻⁹

An early analysis conducted by the Pancreatic Cancer Genetic Epidemiology (PACGENE) Consortium demonstrated that approximately half of individuals suspected of having FPC were male¹⁰. The mean age at diagnosis among affected individuals was found to be younger than that observed in sporadic pancreatic cancer cases reported by the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program, with an average age of approximately 64–65 years¹¹.

However, the PACGENE study did not demonstrate a significant decrease in the age at diagnosis with increasing numbers of affected family members.

Screening Programs for High-Risk Individuals

Because individuals with a familial background of pancreatic cancer have an increased risk of developing PDAC, several surveillance strategies have been developed for high-risk populations^{12–13}. The International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium has established guidelines for screening and management of individuals with an increased genetic predisposition to pancreatic cancer¹⁴.

High-risk individuals are generally defined as those with two or more first-degree relatives affected by pancreatic cancer⁵. In addition, patients with hereditary tumor syndromes and those carrying genetic mutations associated with increased PDAC risk are also included in surveillance programs¹⁴.

Not all risk factors are genetic. Environmental and lifestyle factors, such as smoking and obesity, may also contribute to the development of pancreatic ductal adenocarcinoma¹⁵.

Epidemiology of Familial Pancreatic Cancer

Approximately 50,000–60,000 new cases of pancreatic cancer are diagnosed annually in the United States, and it is estimated that nearly 10% of these cases are attributable to familial pancreatic cancer (FPC).

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is among the most aggressive malignancies, with approximately 55,440 new cases diagnosed annually in the United States¹⁶. Despite advances in oncology, the 5-year survival rate remains approximately 7%, making pancreatic cancer the fourth leading cause of cancer-related mortality. Notably, this survival rate has shown little improvement over the past two decades^{16–19}.

Current treatment strategies for PDAC typically involve surgical resection, chemotherapy, and radiotherapy. However, only 15–20% of patients are eligible for potentially curative surgical resection at the time of diagnosis²⁰. The absence of highly effective therapeutic options, combined with the fact that PDAC frequently presents with nonspecific or late symptoms, results in diagnosis at advanced stages of disease.

These factors highlight the critical importance of screening and surveillance programs for high-risk individuals, particularly those with a significant family history of pancreatic cancer. Approximately 10% of patients diagnosed with pancreatic cancer report a familial background, further emphasizing the relevance of targeted surveillance strategies in this population^{5, 23, 24}.

Etiology of Familial Pancreatic Cancer

Individuals from families with FPC should consider genetic testing to determine whether a specific germline mutation associated with pancreatic cancer susceptibility is present. A germline mutation refers to a hereditary genetic alteration present in all cells of the body from birth.

Several genes have been associated with familial pancreatic cancer susceptibility, including:

- BRCA1
- BRCA2
- PALB2
- CDKN2A
- ATM

In addition, genes associated with Lynch syndrome may contribute to pancreatic cancer risk:

- MLH1
- MSH2
- MSH6
- PMS2
- EPCAM

Furthermore, germline mutations in genes associated with other hereditary cancer syndromes may also increase pancreatic cancer risk. Examples include:

- TP53 mutations associated with Li-Fraumeni syndrome
- STK11 mutations associated with Peutz–Jeghers syndrome

Individuals carrying pathogenic variants in these genes may have an increased risk not only for pancreatic cancer but also for other malignancies.

Although genetic testing for these genes is available, the decision to undergo testing should be made in consultation with a physician or genetic specialist experienced in hereditary cancer syndromes.

It is important to recognize that genetic testing is still evolving, and currently only 10–20% of families with familial pancreatic cancer have an identifiable pathogenic mutation. In many FPC families, genetic testing may yield negative

results, largely because the majority of susceptibility genes responsible for FPC have not yet been discovered.

Consequently, individuals from FPC families should remain aware that an increased pancreatic cancer risk may persist even in the absence of a detectable mutation. Genetic counseling prior to testing is therefore strongly recommended.

Phenotype and Pathology

Pancreatic ductal adenocarcinoma may develop at an earlier age in individuals with hereditary predisposition, and environmental factors such as smoking and alcohol consumption may further increase disease risk⁵.

However, the age at death due to pancreatic cancer in hereditary cases is not consistently younger than that observed in sporadic pancreatic cancer^{5, 25, 26}.

Patients with familial PDAC appear to develop precursor lesions more frequently, with approximately 10% of individuals with familial pancreatic cancer demonstrating increased numbers of precursor lesions compared with individuals without familial predisposition^{27, 28}.

Some hereditary conditions primarily increase the risk of PDAC development itself—for example, hereditary pancreatitis, which is associated with an estimated lifetime pancreatic cancer risk approaching 40%. Other hereditary syndromes are associated with a broader spectrum of malignancies, such as hereditary breast and ovarian cancer syndrome^{5, 25, 29}.

Precursor lesions such as pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN), intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), and mucinous cystic neoplasm (MCN) can potentially be detected and treated before the development of invasive carcinoma⁵⁻⁷.

Experimental studies, particularly in murine models, suggest that pancreatic carcinogenesis often follows a stepwise progression, beginning with acinar cell transdifferentiation and progressing through:

- PanIN-1A / PanIN-1B (low-grade dysplasia)
- PanIN-2 (intermediate dysplasia)
- PanIN-3 (high-grade dysplasia)

before ultimately developing into invasive pancreatic adenocarcinoma^{6, 15, 30, 31}.

Nevertheless, pancreatic cancer may also arise without an identifiable PanIN precursor pathway, indicating that alternative carcinogenic mechanisms may

exist. Further research is required to better understand these molecular and cellular mechanisms.

Recent advances in molecular profiling have led to the identification of distinct molecular subtypes of pancreatic cancer, which may have implications for prognosis and therapeutic response^{32–34}.

Based on gene expression analyses correlated with histopathology, four principal subtypes have been proposed:

- Squamous subtype
- Pancreatic progenitor subtype
- Immunogenic subtype
- Aberrantly differentiated endocrine exocrine (ADEX) subtype^{33, 35}

However, it remains unclear which histological or transcriptional subtypes are specifically associated with familial pancreatic cancer. Additional research is therefore required to clarify these relationships.

Importantly, patients with familial pancreatic cancer often demonstrate multifocal precursor lesions, suggesting that surveillance programs may be particularly beneficial for early detection of high-risk lesions^{5, 36, 37}.

Inheritance Patterns: Genes, Syndromes, and Risk Factors

Under normal conditions, each human cell contains two copies of every gene, one inherited from each parent. Although the specific genes responsible for familial pancreatic cancer are not fully understood, FPC is generally believed to follow an autosomal dominant inheritance pattern.

In autosomal dominant inheritance, a mutation in only one copy of a gene is sufficient to increase disease risk. A parent carrying such a mutation has a 50% probability of transmitting the mutation to each child. Similarly, siblings and parents of an affected individual each have a 50% chance of carrying the same mutation.

If both parents test negative for the mutation, the risk for siblings decreases substantially but may still remain slightly higher than that of the general population.

Early evidence supporting the genetic basis of pancreatic cancer susceptibility arose from observations of familial clustering of pancreatic cancer and hereditary cancer syndromes.

Initial reports described families in which:

- multiple siblings were affected despite unaffected parents, or
- pancreatic cancer occurred in three successive generations^{38–40}.

Subsequent epidemiological studies using case–control and cohort designs confirmed that first-degree relatives of patients with pancreatic cancer have a significantly increased risk of developing the disease compared with healthy controls.

Across multiple cohort studies, the estimated relative risk was approximately threefold, although slightly lower values have been reported in some analyses (Table 1).

These findings were remarkably consistent despite differences in:

- control group selection
- case ascertainment methods
- study duration (spanning more than three decades)
- geographic location
- statistical methodologies used to estimate risk.

A systematic review and meta-analysis of seven case–control studies involving 6,568 pancreatic cancer cases calculated an overall relative risk of 1.80 (95% CI: 1.48–2.12). The analysis also estimated that approximately 1.3% of pancreatic cancer cases in the population could be attributed to family history.

Importantly, the increased risk associated with family history was similar in both men and women and did not differ significantly according to age at diagnosis.

Formal genetic segregation analyses of pedigrees from unselected pancreatic cancer patients further suggested the presence of rare, highly penetrant susceptibility genes consistent with autosomal dominant inheritance patterns⁴¹.

Estimated Risk in Familial Pancreatic Cancer

For an average individual without a family history of pancreatic cancer, the lifetime risk of developing pancreatic cancer is approximately 1%. Individuals with a family history of pancreatic cancer have an increased lifetime risk of developing the disease, and this risk is likely to be even higher among individuals from families with familial pancreatic cancer (FPC). The following risk estimates

are generalized and should be interpreted with caution, as the actual risk may vary among individuals.

Individuals from FPC families with one first-degree relative affected by pancreatic cancer, such as a parent, sibling, or child, are estimated to have a 3- to 5-fold higher risk of pancreatic cancer compared with the general population.

Individuals from FPC families with two first-degree relatives affected by pancreatic cancer are estimated to have a 5- to 7-fold increased risk compared with the general population.

Individuals from FPC families with three or more first-degree relatives affected by pancreatic cancer may have a risk that is up to 30-fold higher than that of the general population.

Individuals carrying germline mutations in genes known to be associated with pancreatic cancer risk—including BRCA1, BRCA2, PALB2, CDKN2A, ATM, TP53, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, and EPCAM—are also at increased risk for pancreatic cancer as well as several other malignancies. In carriers of these mutations, the risk of pancreatic cancer may be even higher when there is also a family history of pancreatic cancer. Recent studies have shown that approximately 4% to 10% of individuals with pancreatic cancer harbor a pathogenic mutation in one of these genes. Among individuals of Ashkenazi Jewish ancestry with pancreatic cancer, the likelihood of carrying one of these mutations may be even greater. Some national guidelines recommend genetic testing for all individuals diagnosed with pancreatic cancer, regardless of family history.⁴²

Tobacco use increases an individual’s lifetime risk of pancreatic cancer regardless of family history. In members of FPC families, smoking may significantly further increase pancreatic cancer risk.⁴²

Table 1. Estimated Risk of Pancreatic Cancer According to Family History in Case-Control and Cohort Studies

Location	Study Period	Cases (n)	Controls (n)	Risk Estimate	95% CI	Reference
Louisiana	1979–153	362	1408	5.25	2.1–13.2	41
Canada	154–158	174	136	5.0	1.2–24.5	42
Italy	153–1992	363	1234	2.8	1.3–6.3	43
United States	156–159	484	2099	3.2	1.8–5.6	44

Location	Study Period	Cases (n)	Controls (n)	Risk Estimate	95% CI	Reference
Japan, cohort	158–1999	200	300	2.09	1.01–4.33	45
United States	1996–1999	247	420	2.49	1.3–4.7	28
Texas	2000–2006	888	888	3.3	1.8–6.1	47
Italy	1991–2008	326	652	1.23	0.53–2.85	48
United States	2005–2009	654	697	2.79	1.44–4.48	49
China	2011–2013	323	323	3.67	1.02–13.14	50
International, PanScan Cohort Consortium (1 case-control and 10 cohort studies)	155–2001	1183	1205	1.76	1.19–2.61	51
Utah, genealogy database	1966–2010	1411	—	RR = 1.84	1.47–2.29	52
Minnesota, case series	2000–2004	426	—	SIR = 1.88	1.27–2.68	53

Legend: CI, confidence interval; RR, relative risk; SIR, standardized incidence ratio.

With respect to pancreatic cancer risk in FPC, Klein et al. analyzed 5,179 individuals, including 838 relatives from FPC families, and compared the observed number of pancreatic cancer cases with expected numbers derived from SEER data, using the standardized incidence ratio (SIR) as the measure of risk.¹¹ During the follow-up period after registry enrollment, pancreatic cancer developed in 19 relatives. The observed-to-expected ratio for pancreatic cancer was 9.0 (95% CI: 4.5–16.1), representing a substantially increased risk compared with relatives of patients with sporadic pancreatic cancer. Risk was shown to increase with the number of affected individuals in the pedigree: for families with three affected first-degree relatives, the SIR was 32.0 (95% CI: 10.2–74.7); for those with two affected first-degree relatives, the SIR was 6.4 (95% CI: 1.8–16.4); and for those with one affected first-degree relative, the SIR was 4.6 (95% CI: 0.5–16.4).

Compared with the general population incidence of 9 cases per 100,000 persons, the estimated incidence among relatives from FPC families was 288 per 100,000 persons when three family members were affected, 57.6 per 100,000

when two family members were affected, and 41.1 per 100,000 when one first-degree relative was affected.

For extrapancreatic cancers in FPC families, similarly increased risks have not been consistently demonstrated in systematic analyses. Nevertheless, anecdotal observations have suggested increased rates of breast cancer, melanoma, and colorectal cancer. These associations have not yet been fully explained by identified germline mutations in known cancer susceptibility genes.

In sporadic pancreatic cancer, one study reported an increased risk of hepatocellular carcinoma among first-degree relatives of 426 probands (SIR = 2.70; 95% CI: 1.51–4.28). Among younger probands (diagnosed at age 60 years or younger), increased risks were also reported for melanoma (SIR = 1.73; 95% CI: 0.70–3.57), ovarian carcinoma (SIR = 2.20; 95% CI: 0.72–5.12), and colon carcinoma (SIR = 1.37; 95% CI: 0.80–2.19).⁴⁴ Taken together, these findings support the concept of genetic heterogeneity in FPC across different studies.

The influence of lifestyle factors on pancreatic cancer risk among FPC family members remains incompletely understood. Smoking is a well-established risk factor for sporadic pancreatic cancer. In a case-control study including 6,507 pancreatic cancer cases, the prevalence of never-smokers was 36.5%, whereas 60.5% were current smokers, and smoking status was unknown in 2.6%. In the PACGENE study, among affected FPC members, 37% had never smoked, 47.1% were smokers, and smoking status was unknown in 14.9%.⁴⁵

In contrast, an Australian regional hospital-based study found that 60.3% of 68 patients with FPC had never smoked, compared with 45.6% of 65 patients with non-FPC pancreatic cancer ($p = 0.0315$). However, no difference in alcohol consumption was observed in that study. Smoking has also been suggested to increase pancreatic cancer risk among carriers of pathogenic gene mutations.⁴⁷

By contrast, it remains difficult to draw firm conclusions regarding the roles of diet, obesity, diabetes mellitus, or pancreatic cystic disease in modifying FPC risk, because systematic studies specifically addressing these associations in FPC are lacking.

Familial pancreatic cancer is one of several clinical settings associated with hereditary predisposition to pancreatic cancer. These include hereditary pancreatitis, cystic fibrosis, and defined hereditary cancer syndromes⁴⁸ (Table 2), for which the associated gene mutations and estimated lifetime cancer risks have been described.⁴⁹ In addition to these syndromes, which account for only a minority of FPC cases, the major gene or genes responsible for broader inheritance patterns in pancreatic cancer remain to be identified. The mode of

inheritance is thought most likely to be autosomal dominant with variable penetrance.⁴⁸

Reproductive Options for Mutation Carriers

For parents who wish to have children and carry a gene mutation associated with an increased risk of a hereditary cancer syndrome, several reproductive options are available. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) is a medical procedure performed in conjunction with in vitro fertilization (IVF). This approach may reduce the likelihood that the offspring of individuals carrying a known pathogenic mutation will inherit the condition.

In this procedure, oocytes are retrieved from the woman and fertilized in the laboratory. Once the embryos reach an appropriate developmental stage, a single cell is removed and tested for the hereditary condition in question. The parents may then choose to proceed with transfer of embryos that do not carry the mutation.

PGD has been available for more than 20 years and has been used in a variety of hereditary cancer predisposition syndromes. However, it is a complex procedure involving important financial, physical, and emotional considerations, all of which should be carefully evaluated before treatment is initiated. For further information, consultation with a reproductive specialist at an IVF center is recommended.

Table 2. Clinical Syndromes and Diseases Associated With Defined Genetic Alterations, Chromosomal Loci, and Cumulative Lifetime Risk of Pancreatic Adenocarcinoma⁴⁹

Syndrome/Disease	Gene	Locus	Lifetime Risk
Hereditary breast and ovarian cancer	BRCA2	13q	5%
FAMMM melanoma syndrome	CDKN2A	9p	19%
Cystic fibrosis	CFTR	7q	25%
Peutz-Jeghers syndrome	STK11	19p	35%
Hereditary pancreatitis	PRSS1, SPINK1	7q, 5q	40%
Familial adenomatous polyposis (FAP)	APC	5q	Unknown
Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)	DNA MMR	2p, 3p	Unknown

Legend: FAMMM, familial atypical multiple mole melanoma; MMR, mismatch repair.

Genetic Syndromes and Molecular Basis of Familial Pancreatic Cancer

The familial background of PDAC is associated with mutations in several major susceptibility genes. Mutations in these genes may contribute to the development of this tumor type. The affected genes are summarized in Fig. 1 and are associated with distinct hereditary cancer syndromes.

Hereditary cancer syndromes represent one of the most important risk factors for pancreatic cancer development. This group includes Peutz-Jeghers syndrome (PJS), an autosomal dominant disorder caused by mutations in the tumor suppressor gene LKB1/STK11 on chromosome 19, which regulates cellular energy homeostasis, growth, and proliferation⁸. In carriers of this mutation, the lifetime risk of PDAC is approximately **35%**^{1, 50, 51}.

Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome is another autosomal dominant disorder associated with tumor suppressor CDKN2A mutations and an approximately 17% lifetime risk of PDAC⁹. CDKN2A plays a central role in cell-cycle regulation through its gene products p16 and p14, which interact with CDK4, CDK6, p53, and Mdm2⁵².

Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome is associated with BRCA1/2 mutations and confers an estimated 3% to 8% lifetime risk of PDAC^{5, 53, 54}. In normal tissues, BRCA1/2 proteins are critically involved in the cellular response to DNA damage, including induction of apoptosis and control of proliferation⁵⁵.

Li-Fraumeni syndrome, caused by TP53 mutations, is an autosomal dominant disorder associated with an estimated 5% to 8% lifetime risk of pancreatic cancer^{1, 56}. Because of its fundamental role as a transcription factor regulating cell survival and apoptosis, p53 is often referred to as the “guardian of the genome”⁵⁷.

Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC)/Lynch syndrome is associated with mutations in MLH1, MSH2, MSH6, or EPCAM, and confers an approximately 3.7% risk of PDAC in an autosomal dominant pattern^{58, 59}. MLH1, MSH2, and MSH6 are essential components of the DNA mismatch repair pathway⁶⁰, whereas EPCAM is involved in cell-matrix and cell-cell adhesion⁶¹.

Familial adenomatous polyposis (FAP) is also inherited in an autosomal dominant manner and is associated with APC mutations. APC is linked to the WNT signaling pathway, and the risk of PDAC in FAP appears to be **less than 5%**^{5, 62, 63}.

Ataxia-telangiectasia, associated with ATM mutations, is inherited in an autosomal recessive pattern, and the lifetime risk of PDAC is also thought to be ****less than 5%****^{65, 66}. ATM plays a major role in the cellular response to DNA damage⁶⁷.

Hereditary disorders associated with chronic pancreatic inflammation and dysfunction are also linked to PDAC. Hereditary pancreatitis is an autosomal dominant disorder associated with PRSS1 and SPINK1 mutations and confers an estimated 40% lifetime risk of PDAC^{68–70}. PRSS1 encodes cationic trypsinogen, whereas SPINK1 encodes a pancreatic secretory trypsin inhibitor^{69, 71}.

Cystic fibrosis, an autosomal recessive disorder caused by CFTR mutations, is associated with an approximately 5% lifetime risk of PDAC^{72–74}. CFTR functions as a ductal anion channel and contributes to fluid secretion in pancreatic ducts, thereby facilitating appropriate luminal transport⁷¹.

Mutations in BRCA2, PALB2 (the partner and localizer of BRCA2), and ATM may also be identified in FPC kindreds and have been associated with a lifetime PDAC risk approaching ****40%****^{5, 75}.

These inherited predispositions may be further amplified by environmental factors such as cigarette smoking⁷⁶. Additional risk factors for PDAC may arise from demographic and environmental influences². Overall, the lifetime risk of PDAC in the general population is approximately 1.49%, and this risk increases with age⁷⁷.

Although the reason remains unclear, women with advanced maternal age at childbirth have been reported to have a higher risk of pancreatic cancer⁷⁸. Smoking and alcohol consumption, particularly heavy alcohol use, are associated with an increased risk of pancreatic cancer development¹⁵. Approximately 20%–35% of PDAC cases are associated with tobacco exposure⁷⁷. Obesity, elevated body mass index (BMI), and diabetes mellitus are also recognized risk factors for PDAC^{15, 79, 80}. Pancreatitis remains one of the most important risk factors for PDAC⁸¹. In addition, an increased PDAC risk has been reported in individuals with a history of cholecystectomy, gastrectomy, or *Helicobacter pylori* infection^{77, 82, 83}.

Table 3. Genes and Syndromes Associated With the Risk of Pancreatic Adenocarcinoma⁴³

Gene	Chromosome	Predisposition Syndrome	Associated Cancers	Pancreatic Cancer Risk	FPC With Deleterious Mutation	Patients %	Reference
ATM	11q23	Familial cancer	breast Breast	Increased risk, not well defined	2/168; 6/186	1/39; 1.2; 2.6; 3.2	3, 23, 24
BRCA1	17q21.31	Hereditary and ovarian cancer	breast Breast (especially premenopausal), ovary, male breast, prostate	OR = 2.26 (95% CI 1.26–4.06); SIR = 2.55 (95% CI 1.03–5.31) ⁵⁴	6/516	1.2	21
BRCA2	13q13.1	Hereditary and ovarian cancer	breast Breast (especially premenopausal), ovary, male breast, prostate	OR = 3.5 (95% CI 1.87–6.58); SIR = 2.13 (95% CI 0.36–7.03) ⁵⁴	19/516	3.7	21
CDKN2A	9p21.3	FAMMM	Melanoma	RR = 52 (95% CI 13–132) ⁵⁵ ; RR = 80.8 (95% CI 44.7–128) ⁵⁶	14/519	2.7	21
MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	/ 3p3.2 / 2p21 / 2p16.3 / 7p3.1	HNPCC (Lynch syndrome)	Colorectal, endometrial, ovarian, gastric, small bowel, urinary tract (ureter, renal pelvis), biliary, glioblastoma, skin	SIR = 8.6 (95% CI 4.7–15.7) ⁵⁷	1/186 (PMS2)	0.5	23
PALB2	16p12.2	Familial cancer	breast Fanconi anemia, breast, esophagus, prostate, stomach	Increased risk, not well defined	3/96; 3/521	3.1; 0.6	20, 21
PRSS1 SPINK1	/ 7q34 / 5q32	Hereditary pancreatitis	—	SIR = 53 (95% CI 23–105) ⁵⁸ ; SIR = 87 (95% CI 42–113) ⁵⁹	—	—	—
STK11 (LKB1)	19p13.3	Peutz-Jeghers syndrome	Colorectal, small bowel, gastric, breast, gynecologic cancers	SIR = 132 ⁶⁰ ; RR = 76 ⁶¹ ; RR = 139.7 ⁶²	—	—	—

Abbreviations : FPC, familial pancreatic cancer; OR, odds ratio; CI, confidence interval; RR, relative risk; SIR, standardized incidence ratio.

Expanded Germline Testing and Gene Discovery

Efforts to characterize genetic mutations in pancreatic cancer have increasingly focused on the expansion of sequencing-based approaches. In the Ontario Pancreatic Cancer Registry Study, germline DNA from 290 patients with varying degrees of family history was analyzed using a 13-gene panel including APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, PRSS1, STK11, and TP53⁸⁴.

A total of 11 deleterious mutations were identified, including three in ATM, one in BRCA1, two in BRCA2, one in MLH1, one in MSH2, one in MSH6, and

one in TP53. Among the 39 patients meeting criteria for FPC, the only mutation identified was in ATM. Owing to variation in family history and FPC status, the likelihood of a positive genetic test in the Ontario study was reported to be greater than 10%, which was higher than in the PAC study.

More recently, sequencing results from a 25-gene oncogene panel were reported in 303 patients with a family history of pancreatic cancer, including all Mayo Clinic cases in the PACGENE study, of whom 186 met criteria for FPC⁸⁵. Germline mutations were identified in 10 genes: ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, PALB2, PMS2, BARD1, CHEK2, MUTYH, and NBN. The prevalence of mutations in these genes was reported to be 11% in the overall cohort and 12.6% among patients with FPC⁴³.

Novel Gene Discovery in Sporadic and Familial Pancreatic Cancer

Research aimed at identifying new susceptibility genes for familial pancreatic cancer (FPC) is ongoing. Two principal approaches have been pursued: candidate gene analysis and agnostic whole-genome/whole-exome sequencing. These approaches have been applied both to patients with apparently sporadic pancreatic cancer and to those with a family history of the disease.

Resequencing studies of single candidate genes have helped estimate the prevalence of mutations in genes that may contribute to pancreatic cancer risk.⁸⁶ Mutations in Fanconi anemia-related genes, particularly FANCC and FANCG, have been investigated in early-onset pancreatic cancer. Rogers et al. examined 38 relatives from FPC families for Fanconi anemia gene mutations and confirmed a role for FANCC and FANCG, in addition to FANCA.^{87,88} In a separate study, 421 unselected Mayo Clinic cases were screened for mutations in FANCC and FANCG; two FANCC mutations were identified in patients with sporadic early-onset pancreatic cancer, whereas no mutations were found in FANCG.⁸⁹

A different line of investigation was based on the observation that the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene is associated with chronic pancreatitis and may also increase pancreatic cancer risk. McWilliams et al. examined 949 unselected pancreatic cancer cases in the Mayo Clinic database for 39 known CFTR mutations associated with cystic fibrosis. They found that 5.3% of patients carried a common CFTR mutation, compared with 3.8% of controls, corresponding to an odds ratio (OR) of 1.40 (95% CI: 1.04–1.89). Among patients diagnosed at a younger age (<60 years), the carrier frequency was even higher, with an OR of 1.82 (95% CI: 1.14–2.94). In addition, McWilliams et al. reported a prevalence of 0.6% for deleterious CDKN2A mutations in 1,537 unselected sporadic pancreatic cancer cases.⁴⁷

Advances in high-throughput sequencing technologies, bioinformatics, and computational capacity have greatly facilitated the discovery of low-frequency, high-penetrance susceptibility genes in pancreatic cancer. As noted above, whole-exome sequencing in patients with pancreatic cancer but no family history led to the identification of PALB2 and ATM as susceptibility genes not previously recognized as pancreatic cancer risk genes.

More recently, large numbers of both familial and sporadic pancreatic cancer cases have undergone germline mutation profiling. As shown in Table 4, sample sizes in these studies ranged from 11 to 638, while the number of genes evaluated ranged from 7 to 513. The overall trend suggests that the broader the gene panel, the higher the observed prevalence of pathogenic mutations. This pattern applies to both familial and sporadic cases. Notably, the proportion of mutation carriers among apparently sporadic cases is particularly noteworthy. Furthermore, agnostic gene discovery efforts, such as whole-exome and whole-genome sequencing, continue to identify novel genes; however, the prevalence of these variants remains low and, in many instances, they appear to be specific to individual patients or families.⁴³

Table 4. Gene Discovery Studies in Samples From High-Risk Familial and Sporadic Pancreatic Cancer Patients⁴³

Sample Type	Number of Subjects	Number of Genes Studied	of Mutation Analysis Method	Prevalence of Deleterious Mutations (%)
Familial	14 (excluding known mutations)	513	Resequencing	8.8
Familial	638 (excluding known mutations)	87	Whole-gene sequencing	18.4
Sporadic	290	7	Resequencing	3.8
Sporadic	96	21	Resequencing	13.5
Sporadic	392 (surgically treated)	13	Resequencing	5.9
Sporadic	19	9	Resequencing	4.3
Sporadic	11	26	Resequencing	1.0

To date, available research has clearly demonstrated that the FPC phenotype is characterized by broad genetic heterogeneity. In addition to expanding the catalog of susceptibility genes, these studies provide an opportunity to examine the potential influence of genetic mutations on age at diagnosis and the risk of developing other malignancies. This remains a fertile area for future investigation, particularly with respect to epidemiology, functional consequences, and the clinical implications of these mutations. Such research

may prove useful in determining penetrance, that is, the likelihood that a mutation carrier will ultimately develop cancer.

Moreover, newly emerging data are broadening the concept of FPC beyond the traditional definition based solely on family history, to include individuals who carry germline mutations that increase pancreatic cancer susceptibility, even in the absence of multiple affected first-degree relatives. A growing trend is the use of multigene panel testing, regardless of family history indications.⁴³

Risk in First-Degree Relatives of Patients With FPC

First-degree relatives of patients with FPC constitute a high-risk group. Two major publications provide important insight into the risk of pancreatic cancer in these individuals.

The first large prospective study of incident pancreatic cancer in FPC families was conducted by Johns Hopkins University, Baltimore, using the National Familial Pancreas Tumor Registry.⁹⁰ Risk estimates were calculated by comparing the observed number of new pancreatic cancer cases during follow-up with the expected number derived from the US population-based Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Among 191 sporadic relatives, pancreatic cancer risk was not significantly greater than expected, with an incidence rate of 24.5 cases per 100,000 person-years. Overall, among first-degree relatives in FPC families, there was an 18-fold increased risk of pancreatic cancer, corresponding to an incidence of 76 cases per 100,000 person-years. In the subset of FPC relatives with three or more affected first-degree relatives, the risk increased 57-fold, corresponding to an incidence of 310 cases per 100,000 person-years.

The second publication was an extension of this study, with follow-up increased approximately fourfold.⁹¹ In that analysis, 5,179 individuals, including 838 relatives (370 from FPC families), were followed for 14,128 person-years. The standardized incidence ratios (SIRs) for pancreatic cancer were 4.5 (95% CI: 0.54–16.3) for those with one affected first-degree relative, 6.4 (95% CI: 1.8–16.4) for those with two affected first-degree relatives, and 32 (95% CI: 10.4–74.7) for those with three or more affected first-degree relatives. These findings correspond to estimated pancreatic cancer incidences of 41, 58, and 288 cases per 100,000 persons, respectively, compared with 9 cases per 100,000 persons in the general US population.⁴⁹

Smoking and Pancreatic Cancer Risk

Several environmental factors are believed to increase pancreatic cancer risk in FPC families, among which smoking is an independent and major risk factor. Smoking is the most clearly established modifiable risk factor and appears to be particularly relevant among men and younger members of FPC families.⁹² The interaction between family history and smoking was first reported in 2001.^{90,93} More recent studies have shown that smoking may increase pancreatic cancer risk in FPC by approximately fourfold and may accelerate disease onset by as much as 10 years.⁹² This has important implications for the timing of surveillance. Smoking cessation appears to reverse this excess risk, although this benefit may take at least 10 years to become evident.

Familial Pancreatic Cancer and Clinical Genetic Research

As in other areas of cancer genetics, the translation of new discoveries into clinical laboratory testing and patient care is progressing rapidly. Commercial germline mutation testing is already available through genetic testing laboratories; however, recommendations regarding who should undergo testing remain an evolving area.

Because the overall prevalence of mutations in currently available genetic panels is still incompletely defined, and because fully informed strategies to guide patients and their families remain limited, there is a continuing need for further genetic epidemiologic evidence. Multiple areas now require evidence-based guidelines, including:

- risk assessment and genetic testing
- personalized treatment
- screening for early diagnosis
- prevention

As precision oncology continues to advance rapidly in cancer care, these questions have become even more pressing. Tumor genomic analysis is increasingly becoming standard in therapeutic decision-making. During tumor analysis, germline genetic information may also be uncovered and is often considered an incidental finding.^{94,95} This has created new areas in need of ethical analysis and clinical guidance.^{96,97}

Genetic Testing and Cancer Risk Assessment

The discovery of susceptibility genes leading to genetic testing represents a rapid translation of research findings into clinical practice. As with other cancers such as breast cancer, colorectal cancer, and malignant melanoma, genetic testing should be accompanied by risk assessment and genetic counseling, including careful evaluation of the pattern of cancer occurrence within the family.

A family history alone may be sufficient reason for referral to a genetic counselor. Genetic testing should preferably be performed in high-risk individuals, particularly within specialized hereditary cancer clinics.

As noted above, multigene cancer panels can be considered a double-edged sword. Although they increase the likelihood of identifying clinically relevant variants, they may also generate findings for which adequate evidence does not yet exist to guide interpretation or management.⁻¹⁰⁰

Identification of High-Risk Individuals

The most important step in estimating an individual's risk of pancreatic cancer is the analysis of a family pedigree covering at least three generations. If the individual, or proband, appears to be at increased risk, referral for clinical genetic counseling is appropriate. Formal pedigree analysis allows a more accurate estimation of cancer risk.

Management of High-Risk Individuals

Screening, surveillance, and management guidelines for genetically high-risk individuals remain challenging for both researchers and clinicians. To date, the most widely used resource has been the published consensus based on the experience of specific Pancreatic Cancer Screening Consortium (CAPS) clinics. There is broad agreement regarding the goals of a screening program: it should detect lesions that are amenable to treatment, particularly T1N0M0 margin-negative pancreatic cancer and high-grade dysplastic precursor lesions.

Candidates for screening include:

- individuals with a first-degree relative diagnosed with FPC
- patients with Peutz-Jeghers syndrome
- carriers of FPC-associated hereditary cancer syndrome mutations who also have an affected first-degree relative

Initial screening should include endoscopic ultrasonography (EUS) and/or MRI/magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP). The CAPS Consortium did not reach consensus on either the optimal age to start or stop

surveillance, or the long-term management of difficult clinical scenarios. This lack of consensus underscores the need for further research and collaboration.

The American College of Gastroenterology (ACG) has also published clinical guidelines on the genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes, including hereditary pancreatic cancer. In agreement with the CAPS Consortium, the ACG recommends that surveillance of genetically high-risk individuals be performed in experienced centers using a multidisciplinary approach.

According to ACG guidelines, pancreatic cancer surveillance should consist of annual EUS and/or MRI starting at age 50 years, or 10 years younger than the earliest age at pancreatic cancer diagnosis in the family. The supporting evidence for these recommendations remains limited, and when counseling high-risk relatives, it is important to maintain perspective in light of both the available data and the limitations of current knowledge.

More recently, Vasen et al. reported their experience with pancreatic cancer screening in genetically high-risk individuals and concluded that surveillance is justified, particularly in individuals known to carry pathogenic mutations.¹⁰²

Screening and Screening Centers in Familial Pancreatic Cancer

It remains uncertain whether screening for pancreatic cancer is definitively effective. At present, however, routine screening is not recommended for the general population, and no universally accepted population-based screening program exists for pancreatic cancer. The medical community continues to investigate who should be screened, which modalities should be used, and at what intervals surveillance should be performed.

Specialized centers for pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals have been established in many parts of the world. These centers often maintain familial pancreatic cancer registries, which support surveillance programs aimed at clarifying the etiology of pancreatic cancer and improving treatment strategies through systematic data collection.¹² Before these centers were established, Lynch and colleagues initiated one of the earliest studies involving families with pancreatic cancer, emphasizing the need for dedicated focus on high-risk individuals.^{13, 26}

The first major centers established for screening high-risk individuals included the National Familial Pancreas Tumor Registry (NFPTR) at Johns Hopkins University in 1994, the European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC) at the University of Liverpool in 1997, and the German National Case Collection for Familial Pancreatic Carcinoma

(FaPaCa) at Philipps University Marburg in 1999.^{12, 26, -105} Subsequently, additional centers were established in Japan (Kyoto University, Japanese Familial Pancreatic Cancer Registry), the United States (17 centers), Canada (Mount Sinai Hospital, Toronto, Familial Gastrointestinal Cancer Registry), Europe (Germany, Italy, and Spain), and Australia (Kinghorn Cancer Centre, Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative).¹² Importantly, specialized surveillance centers should ideally be made accessible to all eligible high-risk patients.

Pancreatic cancer typically remains asymptomatic until advanced stages. Symptoms of advanced pancreatic cancer—including pain, fatigue, loss of appetite, and psychological distress—generally occur as a consequence of malignancy and tumor infiltration.^{2, 106–109} Therefore, additional screening options are particularly needed for high-risk individuals.

In general, potential biomarkers for PDAC may be detected in various body fluids such as urine or plasma and may include genomic, epigenomic, non-coding RNA, metabolomic, liquid biopsy, and microbiome-based markers.¹¹⁰ Biomarkers such as CA19-9 are primarily used for disease monitoring rather than screening, and more effective, validated biomarkers are still needed.^{2, 110, 111} Novel candidate markers such as AHNK2 and THBS2 appear promising, but their value in surveillance programs must be confirmed through further study.^{112–114} Likewise, biomarkers such as Glypican-1, CD63, and miR-451a-containing exosomes have shown potential.^{115–117} However, in the development of effective biomarkers, it must be recognized that different predisposition states, such as chronic pancreatitis and pancreatic cancer, may involve distinct genetic abnormalities.¹¹⁸

Because individuals from FPC families, as well as carriers of BRCA1, BRCA2, PALB2, CDKN2A, ATM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, and EPCAM germline mutations, are considered to be at elevated risk for pancreatic cancer, screening studies have focused particularly on these high-risk populations.

Screening Procedure

To date, the optimal age at which to initiate screening and the most appropriate screening interval have not been definitively established, largely because the biology, progression pattern, and origin of pancreatic ductal adenocarcinoma remain incompletely understood.^{2, 119}

According to recent guidelines, screening of unaffected individuals from FPC families should begin at 50 years of age, or 10 years earlier than the youngest age at pancreatic cancer diagnosis in the family, provided that there is at least one first-degree relative with pancreatic cancer. Guidelines also recommend initiating

screening at 50 years of age in carriers of the germline mutations listed above. If pancreatic cancer occurs at an earlier age within the family, screening should begin 10 years before the age at diagnosis of the youngest affected relative.^{15, 17, 120}

In some protocols, surveillance is repeated at 3-year intervals.² For CDKN2A mutation carriers without FPC, screening may also begin at 50 years of age and continue every 3 years, provided that no abnormalities are detected during surveillance.¹²¹ Some experts recommend surveillance for all carriers of STK11 mutations (associated with Peutz-Jeghers syndrome) or CDKN2A mutations (associated with familial atypical multiple mole melanoma [FAMMM] syndrome) regardless of family history, with screening beginning at 30–35 years for Peutz-Jeghers syndrome and by 40 years of age for FAMMM syndrome.

Table 5. Screening Procedure for Familial Pancreatic Cancer (FaPaCa Model)

Background	Screening	Outcomes
Hereditary cancer syndromes:		
Peutz-Jeghers syndrome (LKB1/STK11, 35%); FAMMM syndrome (CDKN2A/CDK4, 17%); hereditary breast and ovarian cancer NFPT; (BRCA1/2, 3%–8%); Li-Fraumeni syndrome (TP53, 5%–8%); hereditary nonpolyposis colorectal cancer/Lynch syndrome (MLH1/MSH2/MSH6, <5%); familial adenomatous polyposis (APC, <5%); ataxia-telangiectasia (ATM, <5%)	Screening centers: EURO-PAC; Germany; USA (×17); Canada (×1); Europe (×3); Australia (×1)	Eligible individuals: positive genetic/family history; at least two first-degree relatives
Chronic inflammation/dysfunction of the pancreas: hereditary pancreatitis (PRSS1/SPINK1, 40%); cystic fibrosis (CFTR, 5%); familial pancreatic cancer syndrome (eg, BRCA2/PALB2/ATM)		
Screening methods: EUS; MRI; T1N0M0 (MRCP; CT; MDCT; ERCP; EUS-FNAC; FDG-PET)		Critical lesions: adenocarcinoma; MD-IPMN; BD-IPMN
Additional risk factors: smoking; obesity; alcohol; diabetes; pancreatitis		Treatment options/considerations: total or partial pancreatectomy; psycho-oncologic support; risk of overtreatment and cost burden
Timing/Frequency: unresolved in some groups; often from age 40 years or 10 years earlier than the youngest case in the family; every 1–3 years		

Most Commonly Used Screening Modalities

The most commonly used screening methods are imaging-based, although these techniques are not always sufficiently sensitive for lesions measuring <1 cm.^{1,2} Current modalities include:

- Endoscopic ultrasonography (EUS)
- Magnetic resonance imaging (MRI)
- Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)
- Computed tomography (CT)
- Multidetector CT (MDCT)
- Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)

Among these, EUS and MRI are generally considered superior to CT for screening purposes.¹²⁰ EUS offers a particular advantage because, depending on operator experience, it may detect lesions measuring <1 cm.^{12,56} EUS-guided fine-needle aspiration cytology (EUS-FNAC) may be useful for the high-accuracy evaluation of suspicious lesions.¹ In addition, 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) has been reported to be more accurate than MDCT and MRI in certain contexts.¹

As new technologies are developed and more is learned about the biology of FPC, it is likely that screening strategies will continue to evolve over time.

The Role of FPC Genetics and Genetic Testing

Familial pancreatic cancer may be a genetically heterogeneous disorder caused by mutations in different oncogenes and/or modifier genes; however, more recent segregation studies have suggested that FPC may in some cases be explained by a single major gene.¹³ Although no specific FPC gene has yet been definitively identified, a pancreatic cancer susceptibility locus has been mapped to chromosome 4q32-34, consistent with a major autosomal dominant inheritance pattern.¹⁴ This appears to represent a unique locus not associated with any of the currently recognized hereditary cancer syndromes. Such developments suggest that genetic testing may assume an increasingly important clinical role in the future.⁴⁹

Genetic testing offers several potential benefits, including clarification of the individual etiology of cancer, estimation of risk for siblings and offspring, and support for decision-making related to screening, surveillance, and treatment.

However, the true value of genetic testing is greatest when the resulting information can meaningfully influence clinical management. Genetic testing also has important clinical, psychological, and social implications, and therefore should only be considered following appropriate genetic counseling.

Genetic testing is not always recommended. Important questions remain regarding:

- analytic validity: whether the test accurately measures what it is intended to measure
- clinical validity: how well the test predicts pancreatic cancer risk
- clinical utility: whether a positive result is likely to improve outcomes

A number of known oncogenes and tumor suppressor genes are activated or inactivated during progression from precursor lesions to pancreatic cancer.¹⁵ Current understanding of pancreatic cancer genetics has been reviewed extensively elsewhere.^{2,16} In individuals suspected of having one of the recognized hereditary cancer syndromes, the role of genetic testing is relatively well established. In contrast, the situation is considerably less clear for members of FPC kindreds. Because the relevant germline mutations in FPC are not yet fully defined, the current view is that genetic testing in such individuals should generally be restricted to controlled studies. Serum or DNA banking may therefore be advisable for future testing as knowledge of FPC genetics expands.⁴⁹

Population-Based Screening

Because the incidence of PDAC in the general population is low, population-based screening is not currently feasible.^{17,108} Individuals with a genetic background conferring a lifetime PDAC risk greater than 5%—for example, those with hereditary predisposition syndromes—as well as individuals with at least two first-degree relatives with PDAC, should be considered candidates for surveillance programs.^{5,14,123}

Critical Lesions

During surveillance, particular attention should be directed toward T1N0M0 adenocarcinoma and high-risk PanIN-3 lesions.⁵ IPMN lesions, including both main-duct IPMN (MD-IPMN) and branch-duct IPMN (BD-IPMN), should also be identified.⁵ In addition, findings such as mild dilation of the main pancreatic duct, inflammatory changes, and small cystic lesions may represent indicators of subsequent PDAC development.^{2,124}

Treatment Options

If a precursor lesion or any other abnormality is detected, an individualized decision should be made regarding the most appropriate management strategy to prevent further progression toward PDAC. If surgery is selected, the goal should be complete resection of all dangerous, high-risk lesions. However, total or partial pancreatectomy should not be considered routine options in asymptomatic patients with incidental lesions.⁵

In selected cases of hereditary pancreatitis, total pancreatectomy followed by autologous islet transplantation may represent a potential treatment option.¹²⁵ After total pancreatectomy, careful management is essential to reduce symptoms and minimize the risks of cancer progression and diabetes mellitus.¹⁰⁸ At present, no definitive answer exists as to which therapeutic approach provides the best outcomes once pancreatic lesions have been detected.

One of the inherent risks of surveillance programs is overtreatment, which may adversely affect the patient's psychological well-being.^{126, 127} In addition, pancreatic cancer surveillance programs may generate substantial costs without guaranteed clinical benefit.¹²⁸ Psychosocial analyses of individuals participating in surveillance programs have shown that the prevalence of anxiety and depression is generally similar to that observed in the general population, although a persistent concern regarding the development of cancer remains.^{129, 130} These findings nevertheless support the view that surveillance in high-risk individuals is both feasible and justified.^{129, 131}

The costs associated with PDAC should be weighed against the benefits of preventive surveillance programs and patient outcomes. In general, the economic burden of pancreatic cancer includes diagnosis, treatment, hospitalization, and loss of productivity.^{132–134} These considerable costs should be reduced whenever possible and subjected to careful health-economic evaluation.^{135, 136} In high-risk individuals, MRI and MRCP appear to be relatively cost-effective surveillance tools.^{128, 137}

Surveillance programs appear capable of improving the detection of PDAC-related lesions and may contribute to prolonged survival.¹³⁸ Promising results have been reported, with lesions successfully detected in approximately 3.3% of high-risk individuals.¹³⁹ In a meta-analysis, Corral et al. reported that 135 high-risk individuals would need to be screened to detect one high-risk pancreatic lesion.¹⁴⁰

A major challenge, however, lies in the marked variability among surveillance programs with respect to diagnostic yield, study populations, age at screening initiation, screening intervals, screening methods, and definitions of diagnostic

yield.^{5, 14} Diagnostic yield may be defined as the detection of any cystic lesion or of histologically confirmed high-grade lesions.⁵ The proportion of patients undergoing surgery ranges from 1.5% to 50%, with an average of approximately 5%–20%, depending on diagnostic yield. This proportion does not necessarily reflect the histopathologic significance of resected lesions, nor does it account for the proportion of unresectable advanced pancreatic cancer lesions, which was reported by Matsubayashi et al. to be less than 2.5%.^{12, 141, 142}

In the studies described by Matsubayashi et al., 44 of 92 resected lesions were benign, meaning that treatment had been unnecessary. Fewer than 20% of lesions were classified as dangerous lesions, such as borderline precursor lesions or carcinoma in situ (18/92), while approximately one-third represented pancreatic cancer lesions that had not been detected at an early stage (29/92, T1N0M0).¹²

Taken together, these data indicate that surveillance programs are capable of successfully detecting dangerous precursor lesions. Nevertheless, clearer rules regarding diagnostic yield and subsequent management are required to improve the effectiveness of pancreatic screening programs.

Conclusions

Although the low incidence of PDAC and its poor 5-year survival do not justify population-based screening, surveillance is warranted in high-risk individuals.^{16, 17, 108} Surveillance is useful in the context of monitoring individuals at increased risk.¹⁴ Participants in surveillance programs are generally defined as individuals with two or more first-degree relatives affected by pancreatic cancer, as well as those with hereditary cancer syndromes known to increase pancreatic cancer risk to greater than 5%.^{1, 14}

Different hereditary cancer syndromes, including Peutz-Jeghers syndrome (PJS), familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM), and hereditary breast and ovarian cancer (HBOC), as well as additional environmental risk factors, should be considered in surveillance strategies.^{1, 56, 143, 144}

To update currently recognized susceptibility genes and identify additional mutated genes such as PALB2, individuals from FPC families should be enrolled in surveillance programs that include systematic data collection and genetic analysis.^{14, 145–147} Surveillance is valuable not only for generating new knowledge but also for detecting high-risk lesions before they become invasive.¹² Lesions that may lead to pancreatic cancer—including T1N0M0 adenocarcinoma, PanIN-3, BD-IPMN, and MD-IPMN—as well as inflammatory abnormalities can be identified at these specialized centers.^{2, 5, 124, 148}

Imaging modalities such as MRI and EUS currently represent the most appropriate tools for surveillance.¹²⁰ However, the nonlinear nature of pancreatic carcinogenesis and disease progression remains an important biological consideration.^{6, 15, 30, 31}

Because most lesions are associated with nonspecific symptoms, it remains unclear which treatment option is optimal once a lesion has been detected during surveillance.^{14, 149} Therefore, further research and refinement of patient classification systems are necessary in order to determine which surveillance methods, outcomes, and treatment strategies are best suited to each patient subgroup.¹⁴

Prevention

The most important preventive measure is smoking cessation, and support for smoking cessation should be actively provided. Chemoprevention is a promising concept in this field, but currently remains only a theoretical possibility. Once an effective preventive agent becomes available, genetic testing is likely to assume a critical role in the management of high-risk individuals.

Pancreatic Cancer Associated With Hereditary Pancreatitis

Inflammation is part of the body's immune response and functions to eliminate harmful stimuli such as pathogens, irritants, or damaged cells, while also initiating tissue repair. On the other hand, recurrent or chronic inflammation has been recognized as a predisposing factor for carcinogenesis and is associated with cancer development. Mutation of the cationic trypsinogen gene (PRSS1) has been identified as a major risk factor for chronic pancreatitis. Hereditary pancreatitis (HP) is a rare cause of early-onset chronic pancreatitis, usually beginning in childhood. HP typically starts with recurrent episodes of acute pancreatitis, and its clinical phenotype is not markedly different from that of pancreatitis caused by other etiologies. Prolonged inflammation creates a microenvironment that promotes tumor development and constitutes an important risk factor for carcinogenesis.¹⁵⁰

Introduction

Chronic pancreatitis (CP) and pancreatic carcinoma are both common disorders in Western countries. The incidence of CP ranges from 2 to 23 per 100,000 population, whereas the incidence and mortality rates of pancreatic cancer are approximately 10 per 100,000 population.^{151–154} However, not all cases of chronic pancreatitis—even those of long duration—progress to pancreatic cancer. Likewise, the majority of patients presenting with pancreatic carcinoma have no prior history of chronic pancreatitis.

In a recent analysis by Duell et al. within the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4), a total of 5,048 pancreatic cancer cases and 10,947 controls were reviewed. Only 6.2% of pancreatic cancer patients reported a history of pancreatitis. Duell et al. calculated an approximately 5.6-fold increased risk of pancreatic cancer in patients with a history of pancreatitis.¹⁵⁵ Within the first 2 years after a diagnosis of pancreatitis, the risk was even higher (OR: 13.6). This finding may in part reflect increased medical investigation in such patients, as well as the possibility that pancreatic cancer may initially have been misdiagnosed as pancreatitis. In most of the evaluated studies, the specific type of pancreatitis was not defined, thereby limiting more detailed analysis of the distinct risks associated with acute versus chronic pancreatitis.

Rather than a single inflammatory event, recurrent or persistent chronic inflammation is generally regarded as a major risk factor for cancer development, not only in the pancreas but also in many other organs.¹⁵⁶ The concept that tumors frequently arise in areas of chronic inflammation was first proposed in the nineteenth century.¹⁵⁷ Since then, numerous lines of evidence—including histologic identification of inflammatory cells in tumor samples, as well as genetic and molecular studies—have supported the broader concept that inflammation and cancer are closely linked.

Epidemiologic studies have also demonstrated an association between chronic inflammation and carcinogenesis. Factors driving chronic inflammation are multifactorial and may include cigarette smoking, alcohol consumption, microbial infection (eg, *Helicobacter pylori*), autoimmune disease (eg, Crohn disease), idiopathic inflammatory conditions, genetic predisposition such as hereditary pancreatitis, or combinations of these factors.

Numerous studies analyzing pancreatic cancer risk in patients with CP have reported widely varying results, likely reflecting methodological variation in patient selection, diagnosis, and assessment. A key question is whether pancreatic cancer occurs particularly frequently in patients with CP who are predisposed by the presence of a PRSS1 mutation.¹⁵⁰

Hereditary Pancreatitis

Hereditary pancreatitis is a rare cause of chronic pancreatitis, with an estimated prevalence of 0.3 per 100,000 in Western countries. In 1952, Comfort and Steinberg reported a family with hereditary chronic pancreatitis involving three generations. In affected patients, chronic relapsing pancreatitis was observed, characterized by an unusually early onset of disease, ranging from 5 to 23 years of age.¹⁵⁸

In 1996, Whitcomb et al. identified the first genetic defect associated with hereditary pancreatitis by sequence analysis of the chromosome 7q35 region in a large family with an autosomal dominant inheritance pattern. They detected a G-to-A transition in exon 3 of the cationic trypsinogen gene (PRSS1), resulting in the substitution of histidine for arginine at codon 13.¹⁵⁹

Trypsins are digestive enzymes secreted in large quantities by the exocrine pancreatic acinar cells. Three distinct trypsinogen isoforms are known: cationic trypsinogen, which accounts for approximately two-thirds of total pancreatic juice trypsinogen; anionic trypsinogen, which represents approximately one-third; and mesotrypsin, which is present only in small amounts. Trypsinogens are enzymatically inactive proenzymes. They are synthesized as free zymogens and stored in the secretory compartment of acinar cells.

Under physiologic conditions, trypsinogens are activated in the duodenum by enterokinase, which is produced by duodenal mucosal cells and cleaves the N-terminal activation peptide, thereby releasing the enzymatic activity of trypsin. Trypsin is the major digestive enzyme of the gastrointestinal tract and possesses both autoactivation and autolysis properties. Influenced by environmental pH and calcium concentration, this protein may either tend toward self-activation or self-destruction.

Subtle alterations in trypsin protein structure may disrupt the normal mechanism of trypsin activation, leading either to increased premature intrapancreatic trypsin activation or to impaired inactivation. In both directions, PRSS1 mutations ultimately increase the risk of recurrent pancreatic injury and inflammation and may result in enhanced trypsin activity.

Since 1996, more than 30 different PRSS1 mutations have been identified. Most of these mutations have been reported in only one or a few families, but biochemical analysis of these variants has provided valuable insight into disease mechanisms. Certain mutations, such as K23R, D3G, and D19A, are localized in the region where trypsinogen activation occurs. These mutations have been shown to facilitate trypsin autoactivation.¹⁶⁰

Autoactivation of cationic trypsinogen is also influenced by chymotrypsin C (CTRC), which normally acts as a protective regulator by promoting trypsinogen and trypsin degradation.¹⁶¹ Chymotrypsin C selectively cleaves the Ca²⁺-binding Leu81-Glu82 peptide bond of cationic trypsin. Further degradation and inactivation occur through tryptic cleavage of the Arg13-Val123 peptide bond. Accordingly, mutations affecting Leu81 or Arg13 may block CTRC-mediated trypsin degradation.¹⁶¹

The mechanistic basis of increased trypsinogen activation includes resistance to degradation—as observed with N29I, N29T, V39A, R13C, and R13H—and/or enhanced N-terminal processing by CTRC, as in A16V and N29I.

In hereditary pancreatitis, impaired CTRC-dependent control of cationic trypsinogen autoactivation may lead to pathological intrapancreatic trypsinogen activation. The most common PRSS1 mutations, R13H and N29I, are associated with high penetrance (~80%) and are observed in most cases of early-onset chronic pancreatitis. In contrast, A16V and R13C mutations demonstrate a more variable disease penetrance of approximately 40%–50%.^{162, 163} Apart from these differences in penetrance, the clinical phenotypes associated with the most common hereditary pancreatitis mutations are broadly comparable and resemble those of other causes of chronic pancreatitis, except for the markedly earlier age at onset.

The International Hereditary Pancreatitis Study Group, led by Lowenfels and colleagues, was the first group to review the medical records of 228 patients with a diagnosis of hereditary pancreatitis. In this historical cohort, comparison of observed and expected cancer frequencies yielded a standardized incidence ratio (SIR) of 53 (95% CI: 23–105) for pancreatic cancer. Among individuals who developed pancreatic cancer, the mean age at onset of pancreatitis symptoms was 17.3 ± 6.9 years, whereas the mean age at pancreatic cancer diagnosis was 56.9 ± 11.2 years, indicating a high risk of pancreatic cancer development several decades after the onset of pancreatitis symptoms (39.6 ± 9.7 years).¹⁶⁴

The risk did not differ significantly according to sex or nationality, and the cumulative risk by age 70 years was approximately 40%. In that study, the diagnosis of hereditary pancreatitis was based on early-onset pancreatitis, a positive family history, and absence of other known causes of pancreatitis. It is now known that many such patients carried PRSS1 mutations, but at the time of the Lowenfels study, genetic testing for PRSS1 had only recently become available and therefore could not yet be analyzed systematically.

A genotype-phenotype correlation study was later performed in 2004 by Howes et al. on behalf of EUROPAC (European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer).¹⁶⁵ This cohort study included 418 individuals from 112 families across 14 countries and comprised 52% R13H families, 21% N29I families, 4% A16V families, and 19% families without a detectable mutation. The 81% mutation detection rate in hereditary pancreatitis was much higher than previously reported, probably reflecting the strict diagnostic criteria used by the EUROPAC group.

The authors confirmed that symptoms began at a younger age in mutation-positive patients, with a median age at onset of 10 years (95% CI: 8–12) in R13H mutation carriers and 14.5 years (95% CI: 10–21) in mutation-negative patients. Interestingly, neither mutation status nor sex had a significant impact on the development of exocrine or endocrine insufficiency, whereas disease duration did. Nonetheless, the cumulative risks of exocrine insufficiency and diabetes mellitus in hereditary pancreatitis were substantially higher than those reported in patients with idiopathic or alcohol-related pancreatitis (60.2% and 68.6%, respectively).

Pancreatic cancer was diagnosed in 26 patients (6%), including individuals carrying common mutations as well as those from PRSS1 mutation-negative families (14 with R13H, 7 with N29I, 1 with A16V, and 4 without a PRSS1 mutation). Cancer development was not influenced by mutation status, sex, or parental origin of the mutation. The study further demonstrated that the cumulative risk of pancreatic cancer before age 50 years was negligible in both sexes (3.4%). However, after age 50 years, the risk increased substantially, reaching 18.8% after age 70 years and 33.3% after age 80 years.

Expressed differently, after the onset of symptoms, the cumulative risk of pancreatic cancer increased gradually to 1.5% after 20 years, 2.5% after 30 years, 25.3% after 60 years, and 44% after 70 years. In the EUROPAC cohort, the calculated SIR for pancreatic cancer was 67 (95% CI: 50–82) after adjustment for age, smoking, nationality, and surgical intervention.¹⁶⁵

Compared with the general population, patients with hereditary pancreatitis are at a markedly increased risk of developing pancreatic cancer. Smoking has been identified as a major additional risk factor, and patients with hereditary pancreatitis should therefore be strongly advised to avoid all tobacco use. Diabetes mellitus and pancreatic calcifications are also commonly observed in patients who develop pancreatic cancer. The risk of pancreatic cancer development likely correlates not only with disease duration, but also with the severity of pancreatitis.¹⁵⁰

Pancreatic Cancer Risk in Sporadic Pancreatitis Among Mutation Carriers

In clinical practice, hereditary pancreatitis is more commonly diagnosed in patients with idiopathic recurrent acute or chronic pancreatitis who also have a positive family history. However, pathogenic mutations associated with hereditary pancreatitis may sometimes also be identified in sporadic cases without a relevant family history. In such situations, inheritance from an

unaffected carrier parent, uncertain ancestry, or de novo spontaneous mutations should be considered.¹⁶⁶

In a recent study by Hamoir et al., a cohort of 351 Belgian patients with idiopathic recurrent or chronic pancreatitis and no family history was analyzed, and a total of 17.4% were found to carry CFTR, PRSS1, or SPINK1 mutations.¹⁶⁷ The authors reported that, in general, the clinical phenotype was not substantially altered by the presence of a gene mutation, except for earlier onset, younger age at pancreatic cancer diagnosis, and a higher incidence of pancreatic cancer, particularly in patients carrying CFTR mutations as well as CFTR/PRSS1 compound genotypes.

In that cohort, the standardized incidence ratio for pancreatic cancer was 26.5 (95% CI: 8.6–61.9). However, all patients who developed cancer were also smokers. The authors therefore strongly recommended smoking abstinence for individuals with pancreatitis who are enrolled in surveillance programs and carry susceptibility factors, including CFTR variants.

Of note, three of the four cancer patients with CFTR mutations carried the p.L997F mutation—a variant frequently detected in patients with recurrent idiopathic pancreatitis (two compound heterozygotes and one heterozygote).¹⁶⁸

Chronic Inflammation and Carcinogenesis

The precise relationship between chronic pancreatitis and pancreatic cancer remains incompletely understood. However, several signaling pathways may trigger cellular transformation in the inflamed pancreas, ultimately contributing to pancreatic carcinogenesis.

It is generally accepted that inflammation results in repetitive DNA damage, error-prone repair mechanisms, and progressive accumulation of genetic mutations. In the pancreas, premalignant histologic alterations are known to be associated with the sequential accumulation of genetic defects. These lesions, referred to as pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN), are present in both sporadic pancreatic adenocarcinoma and in patients with a history of chronic pancreatitis.

Histologically, PanIN lesions progress through increasing degrees of cytologic atypia, from low-grade dysplasia (PanIN-1A, PanIN-1B) to moderate dysplasia (PanIN-2) and finally high-grade dysplasia (PanIN-3). Early genetic alterations include KRAS mutations, followed by abnormalities in p16/CDKN2A, TP53, and SMAD4/DPC4.¹⁶⁹

Mutations in these four genes are regarded as driver events in neoplastic transformation and tumor progression.¹⁷⁰ In a mouse model, KRAS mutations

were shown to induce PanIN lesions and pancreatic cancer, while concomitant mutations in p16, p53, or SMAD4 markedly accelerated the process of carcinoma formation.¹⁷¹ These mutations are more common in advanced PanIN lesions and are well established in invasive pancreatic carcinoma.

Another pathway implicated in the progression from pancreatic inflammation to pancreatic cancer involves cyclooxygenase-2 (COX-2).^{172–174} COX-2 mediates the synthesis of prostaglandins, which in turn stimulate cell proliferation and cytokine production. COX-2 inhibitors have demonstrated anticancer effects, particularly in tumors with high COX-2 expression.

Under conditions of excessive inflammation, tissues are exposed to proinflammatory cytokines and reactive oxygen species (ROS). Local production of these mediators may activate cellular protective responses, including apoptosis and regenerative mechanisms aimed at restoring tissue integrity. However, in the presence of high concentrations of potential mutagens such as ROS, increased proliferative activity may create an environment that favors the emergence of growth-promoting mutations and provides a selective growth advantage to individual cell clones.

Another signaling pathway linking inflammation to carcinogenesis is NF- κ B.¹⁷⁵ Several important cancer-related genes, including c-MYC, JUNB, cyclin D1, TP53, and VEGF, are under the regulatory control of this transcription factor. In addition, NF- κ B is a key determinant of the ability of malignant cells to resist apoptotic mechanisms.

Surveillance in Pancreatic Cancer

At present, there is no justification for early diagnostic screening for pancreatic cancer in the general population. Pancreatic cancer is a relatively rare disease, disease-specific diagnostic markers remain inadequate, and the contribution of such screening programs to survival has not yet been proven. However, pancreatic cancer screening is recommended for high-risk families and individuals. Counseling and surveillance guidelines have been developed that recommend screening studies as part of peer-reviewed protocols, with appropriate scientific oversight and protection of human subjects. Individuals with hereditary pancreatitis (HP), who have an approximately 10-fold increased risk of developing pancreatic cancer, are considered candidates for pancreatic cancer screening.

Surgery

In general, patients with chronic pancreatitis (CP) have reduced survival.¹⁷⁷ Patients with chronic pancreatitis tend to die from other causes, including

smoking-related cancers, cardiovascular disease, and alcoholic liver cirrhosis. Because persistent inflammation represents a potential carcinogenic risk, anti-inflammatory treatment or surgery may be beneficial in CP.

In a recent retrospective multicenter study from Japan, factors associated with pancreatic cancer risk were investigated in 506 patients with chronic pancreatitis.¹⁷⁸ Among the 506 registered patients, 19 developed pancreatic cancer (3.7%), corresponding to an SIR of 11.8 (95% CI, 7.1-18.4). Interestingly, none of the 9 patients with hereditary pancreatitis developed pancreatic cancer during follow-up (range, 3.4-43.8 years; median, 8.4 years). Among 352 patients with CP who did not undergo surgery, a total of 18 patients (5.1%) developed pancreatic cancer. By contrast, among 147 patients who underwent surgery for CP, only 1 patient (0.7%) developed cancer. These findings suggest that surgery may reduce the risk of pancreatic cancer development in patients with chronic pancreatitis.

In addition, the study confirmed that patients who continued alcohol consumption after the diagnosis of CP had a significantly higher incidence of pancreatic cancer than those who abstained.

The aim of diagnostic screening is to identify early malignant lesions before the onset of metastasis and tissue invasion. To date, no plasma or serum biomarker has been recommended for pancreatic cancer screening or diagnosis, and there remains a need for novel markers for pancreatic cancer detection.

In one representative study, Yokoi et al. analyzed proteins derived from circulating mononuclear cells (MNCs) in an effort to identify carrier markers for pancreatic cancer.¹⁷⁹ Continuous interactions between tumor cells and host stromal cells are fundamental to tumor cell growth, invasion, and metastasis.¹⁸⁰ Histologically, the stromal compartment accounts for approximately 70%-90% of pancreatic tumors. Among the cellular components of the stroma, MNCs are believed to play a central role in tumor progression and chemoresistance.^{181, 182} Circulating MNCs, including monocytes and/or macrophages, are recruited into the tumor microenvironment and, after extravasation, differentiate into tumor-associated macrophages (TAMs).¹⁸³ Even small tumors may elicit an immune response, potentially leading to changes in the protein structure and phosphorylation profile of MNCs.

In a murine study, Yokoi et al. detected Src (c-src tyrosine kinase) expression and phosphorylation in MNCs from animals with orthotopic pancreatic cancer.¹⁷⁹ Although the identified marker, Src, has not yet yielded sufficiently convincing results, circulating MNCs may nevertheless represent an important source for identifying novel biomarkers capable of indicating early tumor development.¹⁵⁰

Hereditary pancreatitis markedly increases the risk of pancreatic adenocarcinoma. PRSS1 and other pancreatitis-associated gene mutations are not thought to be directly oncogenic in pancreatic cancer development; rather, they create a high-risk inflammatory microenvironment that facilitates the accumulation of oncogenic mutations.¹⁵⁰ This risk is strongly modified by known cofactors such as cigarette smoking, and likely also by as-yet unidentified genetic factors. Future genetic and molecular studies will improve our understanding of the relationship between inflammation and carcinogenesis and may lead to new diagnostic and therapeutic opportunities for individuals with chronic pancreatitis at high risk of pancreatic carcinoma

References

1. Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer-current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:445-453.
2. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut*. 2007;56:1280-1289.
3. Mohammed S, Van Buren G 2nd, Fisher WE. Pancreatic cancer: Advances in treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9354-9360.
4. Saiki Y, Horii A. Molecular pathology of pancreatic cancer. *Pathol Int*. 2014;64:10-19.
5. Fendrich V, Langer P, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer-status quo. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:139-145.
6. Benzel J, Fendrich V. Molecular characterization and pathogenesis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Eur Surg Res*. 2015;55:352-363.
7. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: Lessons from 163 resected patients. *Ann Surg*. 2008;247:571-579.
8. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, Macrae F. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: A review. *Fam Cancer*. 2018;17:421-427.
9. Cremin C, Howard S, Le L, et al. CDKN2A founder mutation in pancreatic ductal adenocarcinoma patients without cutaneous features of familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*. 2018;16:7.
10. Petersen GM, de Andrade M, Goggins M, et al. Pancreatic cancer genetic epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:704-710.
11. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
12. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol*. 2017;23:935-948.
13. Lynch HT, Lanspa SJ, Fitzgibbons RJ Jr, et al. Familial pancreatic cancer (Part 1): Genetic pathology review. *Nebr Med J*. 159;74:109-112.
14. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62:339-347.

15. Benzel J, Fendrich V. Chemoprevention and treatment of pancreatic cancer: Update and review of the literature. *Digestion*. 2018;97:275-287.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:7-30.
17. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, et al. Pancreatic cancer: Yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol*. 2016;12:1929-1928.
18. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388:73-85.
19. Gerdes B, Kress R, Rieder H, et al. [Familial pancreatic cancer-concept for study of the National Case Collection and early diagnosis program for high risk people]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2002;96:251-255.
20. Chang JC, Kundranda M. Novel diagnostic and predictive biomarkers in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017;18:E667.
21. Gungor C, Hofmann BT, Wolters-Eisfeld G, Bockhorn M. Pancreatic cancer. *Br J Pharmacol*. 2014;171:849-858.
22. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg*. 2010;44:293-311.
23. Kowalewski A, Szyllberg L, Saganek M, et al. Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144:1503-1507.
24. Schneider R, Slater EP, Sina M, et al. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): Ten years experience. *Fam Cancer*. 2011;10:323-330.
25. McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, et al. Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut*. 2006;55:252-258.
26. Rustgi AK. Familial pancreatic cancer: Genetic advances. *Genes Dev*. 2014;28:1-7.
27. Humphris JL, Johns AL, Simpson SH, et al. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. *Cancer*. 2014;120:3669-3675.
28. Connor AA, Gallinger S. Hereditary pancreatic cancer syndromes. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24:733-764.
29. Notta F, Chan-Seng-Yue M, Lemire M, et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature*. 2016;542:124.
30. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Kokuryo T, et al. Cells of origin of pancreatic neoplasms. *Surg Today*. 2018;48:9-17.

31. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med*. 2011;17:500-503.
32. Torres C, Grippo PJ. Pancreatic cancer subtypes: A roadmap for precision medicine. *Ann Med*. 2018;50:277-287.
33. Janky R, Binda MM, Allemeersch J, et al. Prognostic relevance of molecular subtypes and master regulators in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2016;16:632.
34. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531:47-52.
35. Shi C, Klein AP, Goggins M, et al. Increased prevalence of precursor lesions in familial pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7737-7743.
36. Brune K, Abe T, Canto M, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1067-1076.
37. Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. Cancer of the pancreas in two brothers and one sister. *Int J Pancreatol*. 1972;2:383-391.
38. MacDermott RP, Kramer P. Adenocarcinoma of the pancreas in four siblings. *Gastroenterology*. 1973;65:137-139.
39. Ehrental D, Haeger L, Griffin T, Compton C. Familial pancreatic adenocarcinoma in three generations. *Cancer*. 1979;43:1661-1664.
40. Klein AP, Beaty TH, Bailey-Wilson JE, et al. Evidence for a major gene influencing risk of pancreatic cancer. *Genet Epidemiol*. 2002;23:133-149.
41. Familial Pancreatic Cancer. *Cancer.Net Editorial Board*. 2020.
42. Petersen GM. Familial Pancreatic Cancer. *Semin Oncol*. 2016;43:548-553.
43. McWilliams RR, Rabe KG, Olswold C, et al. Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer*. 2005;104:388-394.
44. Permuth-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer*. 2009;8:109-117.
45. McWilliams RR, Wieben ED, Rabe KG, et al. Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet*. 2011;19:472-478.
46. Lynch HT, Brand RE, Deters CA, Shaw TG, Lynch JF. Hereditary pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2001;1:286-471.
47. John A. Update on the management of familial pancreatic cancer and asymptomatic relatives. *HPB (Oxford)*. 2007;9:4-7.

48. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1258-1264.
49. Korsse SE, Harinck F, van Lier MG, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: A large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet*. 2013;50:59-64.
50. Pal A, Potjer TP, Thomsen SK, et al. Loss-of-function mutations in the cell-cycle control gene CDKN2A impact on glucose homeostasis in humans. *Diabetes*. 2016;65:527-533.
51. Nielsen FC, van Overeem Hansen T, Sorensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: New genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:599-612.
52. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: Estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005;42:711-719.
53. Cavanagh H, Rogers KM. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2015;13:16.
54. DaVee T, Coronel E, Papafragkakis C, et al. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:1443-1450.
55. Zhang J, Chen X. p53 tumor suppressor and iron homeostasis. *FEBS J*. 2018;285:3373-3382.
56. Walcott FL, Patel J, Lubet R, et al. Hereditary cancer syndromes as model systems for chemopreventive agent development. *Semin Oncol*. 2016;43:134-145.
57. Bujanda L, Herreros-Villanueva M. Pancreatic cancer in Lynch syndrome patients. *J Cancer*. 2017;8:3667-3674.
58. Kunkel TA, Erie DA. Eukaryotic mismatch repair in relation to DNA replication. *Annu Rev Genet*. 2015;49:291-313.
59. Schnell U, Cirulli V, Giepmans BN. EpCAM: structure and function in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828:159-2001.
60. Bulow S. Familial adenomatous polyposis. *Ugeskr Laeger*. 2013;175:1335-1339.
61. Hankey W, Frankel WL, Groden J. Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: Implications for therapeutic targeting. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37:159-172.
62. Teive HA, Moro A, Moscovich M, et al. Ataxia-telangiectasia - A historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *J Neurol Sci*. 2015;355:3-6.

63. Solomon S, Das S, Brand R, Whitcomb DC. Inherited pancreatic cancer syndromes. *Cancer J*. 2012;18:485-491.
64. Carrera S, Sancho A, Azkona E, et al. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017;15:9.
65. Berger ND, Stanley FKT, Moore S, Goodarzi AA. ATM-dependent pathways of chromatin remodelling and oxidative DNA damage responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372:20160283.
66. Mastoraki A, Tzortzopoulou A, Tsela S, et al. Hereditary pancreatitis: Dilemmas in differential diagnosis and therapeutic approach. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45:3-26.
67. Singhi AD, Pai RK, Kant JA, et al. The histopathology of PRSS1 hereditary pancreatitis. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:328-353.
68. Pelaez-Luna M, Robles-Diaz G, Canizales-Quinteros S, Tusie-Luna MT. PRSS1 and SPINK1 mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11788-11792.
69. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, et al. An evaluation of factors associated with pathogenic PRSS1, SPINK1, CFTR, and/or CTRC genetic variants in patients with idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1320-1329.
70. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros*. 2012;11:355-362.
71. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19:758-767.
72. Maisonneuve P, Marshall BC, Lowenfels AB. Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis. *Gut*. 2007;56:1327-1328.
73. Jiang W, Zhuang C, Zheng L, Wang X. Role of PALB2 polymorphisms with regard to susceptibility to female breast cancer risk in the Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20:39-234.
74. Camara SN, Yin T, Yang M, et al. High risk factors of pancreatic carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2016;36:295-304.
75. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11182-1115.
76. Luo AJ, Feng RH, Wang XW, Wang FZ. Older age at first birth is a risk factor for pancreatic cancer: A meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2016;15:125-130.

77. Grigor'eva IN, Efimova OV, Suvorova TS, Tov NL. Pancreatitis, pancreatic cancer and obesity: hypothesis and facts. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014;4-10.
78. Beg MS, Dwivedi AK, Ahmad SA, et al. Impact of diabetes mellitus on the outcome of pancreatic cancer. *PLoS One*. 2014;9:e5511.
79. Pinho AV, Chantrill L, Rooman I. Chronic pancreatitis: A path to pancreatic cancer. *Cancer Lett*. 2014;345:203-209.
80. Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: A case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:502-505.
81. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet*. 2009;41:56-990.
82. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2015;148:556-564.
83. Chaffee KG, McWilliams R, Majithia N, et al. Genetic heterogeneity and survival among pancreatic adenocarcinoma (PDAC) patients with positive family history. Presented at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 2016; Chicago, IL.
84. van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2003;63:2585-2588.
85. Rogers CD, Couch FJ, Brune K, et al. Genetics of the FANCA gene in familial pancreatic cancer. *J Med Genet*. 2004;41:e126.
86. Rogers CD, van der Heijden MS, Brune K, et al. The genetics of FANCC and FANCG in familial pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther*. 2004;3:167-169.
87. Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2005;65:383-386.
88. Tersmette A, Petersen G, Offerhaus G, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;7:738-744.
89. Klein A, Brune K, Petersen G, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004;64:2634-2638.
90. Rulyak S, Lowenfels A, Maisonneuve P, Brentnall T. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology*. 2003;124:1292-1299.

91. Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, et al. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:640-644.
92. Catenacci DV, Amico AL, Nielsen SM, et al. Tumor genome analysis includes germline genome: are we ready for surprises? *Int J Cancer.* 2015;136:1559-1567.
93. Raymond VM, Gray SW, Roychowdhury S, et al. Germline findings in tumor-only sequencing: points to consider for clinicians and laboratories. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108:djv351.
94. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15:565-574.
95. Lolkema MP, Gadellaa-van Hooijdonk CG, Bredenoord AL, et al. Ethical, legal, and counseling challenges surrounding the return of genetic results in oncology. *J Clin Oncol.* 2013;31:1842-1848.
96. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:33-262.
97. Verna EC, Hwang C, Stevens PD, et al. Pancreatic cancer screening in a prospective cohort of high-risk patients: a comprehensive strategy of imaging and genetics. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5028-5037.
98. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. *J Clin Oncol.* 2016;34:2010-2019.
99. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7:738-744.
100. Finch MD, Howes N, Ellis I, et al. Hereditary pancreatitis and familial pancreatic cancer. *Digestion.* 1997;58:564-569.
101. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, et al. Familial pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:69-73.
102. Tang CC, Draucker C, Tejani M, Von Ah D. Symptom experiences in patients with advanced pancreatic cancer as reported during healthcare encounters. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27:e12838.
103. Tang CC, Von Ah D, Fulton JS. The symptom experience of patients with advanced pancreatic cancer: An integrative review. *Cancer Nurs.* 2018;41:33-44.

104. Del Chiaro M, Segersvard R, Lohr M, Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: Is it really possible today? *World J Gastroenterol*. 2014;20:12118-12131.
105. Goral V. Pancreatic cancer: Pathogenesis and diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:5619-5624.
106. Zhou B, Xu JW, Cheng YG, et al. Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? *Int J Cancer*. 2017;141:231-241.
107. Chan A, Prassas I, Dimitromanolakis A, et al. Validation of biomarkers that complement CA19-9 in detecting early pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5787-5795.
108. Lu D, Wang J, Shi X, et al. AHNK2 is a potential prognostic biomarker in patients with PDAC. *Oncotarget*. 2017;8:31775-31784.
109. New biomarker identified for PDAC. *Cancer Discov*. 2017;7:OF3.
110. Ray K. Pancreatic cancer: Biomarkers for the early detection of PDAC. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:504-505.
111. Frampton AE, Prado MM, Lopez-Jimenez E, et al. Glypican-1 is enriched in circulating exosomes in pancreatic cancer and correlates with tumor burden. *Oncotarget*. 2018;9:19006-19013.
112. Lewis JM, Vyas AD, Qiu Y, et al. Integrated analysis of exosomal protein biomarkers on alternating current electrokinetic chips enables rapid detection of pancreatic cancer in patient blood. *ACS Nano*. 2018;12:3311-3320.
113. Takahasi K, Inuma H, Wada K, et al. Usefulness of exosome-encapsulated microRNA-451a as a minimally invasive biomarker for prediction of recurrence and prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:155-161.
114. Campa D, Pastore M, Capurso G, et al. Do pancreatic cancer and chronic pancreatitis share the same genetic risk factors? A PANDORA consortium investigation. *Int J Cancer*. 2018;142:290-296.
115. Mastoraki A, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Chatzipetrou V, et al. Familial pancreatic cancer: Challenging diagnostic approach and therapeutic management. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45:256-261.
116. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology*. 2012;142:796-804.
117. Bartsch DK, Slater EP, Carrato A, et al. Refinement of screening for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2016;65:1314-1321.
118. Kikuyama M, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Early diagnosis to improve the poor prognosis of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10:E48.

119. Poruk KE, Firpo MA, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer. *Adv Surg.* 2014;48:115-136.
120. Hanada K, Amano H, Abe T. Early diagnosis of pancreatic cancer: Current trends and concerns. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017;1:44-51.
121. Walsh RM, Saavedra JR, Lentz G, et al. Improved quality of life following total pancreatectomy and auto-islet transplantation for chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1289-1477.
122. Chang MC, Wu CH, Yang SH, et al. Pancreatic cancer screening in different risk individuals with family history of pancreatic cancer-a prospective cohort study in Taiwan. *Am J Cancer Res.* 2017;7:357-369.
123. Capurso G, Signoretti M, Valente R, et al. Methods and outcomes of screening for pancreatic adenocarcinoma in high-risk individuals. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7:833-842.
124. Bruenderman E, Martin RC 2nd. A cost analysis of a pancreatic cancer screening protocol in high-risk populations. *Am J Surg.* 2015;210:409-416.
125. Harinck F, Nagtegaal T, Kluijt I, et al. Feasibility of a pancreatic cancer surveillance program from a psychological point of view. *Genet Med.* 2011;13:145-1024.
126. Hart SL, Torbit LA, Crangle CJ, et al. Moderators of cancer-related distress and worry after a pancreatic cancer genetic counseling and screening intervention. *Psychooncology.* 2012;21:1324-1330.
127. Maheu C, Vodermaier A, Rothenmund H, et al. Pancreatic cancer risk counselling and screening: Impact on perceived risk and psychological functioning. *Fam Cancer.* 2010;9:617-624.
128. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: Real-world impact on survival, quality of life and costs. *J Gastrointest Cancer.* 2015;28:201-211.
129. Hjelmgren J, Ceberg J, Persson U, Alvegard TA. The cost of treating pancreatic cancer-a cohort study based on patients' records from four hospitals in Sweden. *Acta Oncol.* 2003;42:218-36.
130. Tingstedt B, Andersson E, Flink A, et al. Pancreatic cancer, healthcare cost, and loss of productivity: A register-based approach. *World J Surg.* 2011;35:35-2305.
131. Pasquali C, Sperti C, Filippini C, Pedrazzoli S. Epidemiology of pancreatic cancer in Northeastern Italy: Incidence, resectability rate, hospital stay, costs and survival (1990-1992). *Dig Liver Dis.* 2002;34:723-731.

132. Muller-Nordhorn J, Bruggenjurgan B, Bohmig M, et al. Direct and indirect costs in a prospective cohort of patients with pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;3:405-415.
133. Bachmann M, Peters T, Harvey I. Costs and concentration of cancer care: Evidence for pancreatic, oesophageal and gastric cancers in National Health Service hospitals. *J Health Serv Res Policy.* 2003;8:75-82.
134. Lu C, Xu CF, Wan XY, et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21:8678-8686.
135. Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G, et al. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6:489-499.
136. Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, et al. Diagnostic yield from screening asymptomatic individuals at high risk for pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:41-53.
137. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, et al. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 1999;131:247-255.
138. Al-Sukhni W, Borgida A, Rothenmund H, et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: An eight-year experience. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:771-783.
139. Langer P, Kann PH, Fendrich V, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut.* 2009;58:1410-1418.
140. Barone E, Corrado A, Gemignani F, Landi S. Environmental risk factors for pancreatic cancer: An update. *Arch Toxicol.* 2016;90:2617-2642.
141. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet.* 2010;78:490-494.
142. Slater EP, Langer P, Fendrich V, et al. Prevalence of BRCA2 and CDKN2A mutations in German familial pancreatic cancer families. *Fam Cancer.* 2010;9:335-343.
143. Rieder H, Sina-Frey M, Ziegler A, et al. German national case collection of familial pancreatic cancer - clinical-genetic analysis of the first 21 families. *Onkologie.* 2002;25:262-266.
144. Bertens KA, Massman JD 3rd, Helton S, et al. Initiation of adjuvant therapy following surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): Are patients from rural, remote areas disadvantaged? *J Surg Oncol.* 2018;118:303-313.

145. Rossi ML, Rehman AA, Gondi CS. Therapeutic options for the management of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11142-11159.
146. Weiss FU. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis. *Front Physiol*. 2014;5:70.
147. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27:286-290.
148. Lévy P, Barthet M, Mollard BR, et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30:838-844.
149. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-2917.
150. Spanier B, Bruno MJ, Dijkgraaf MG. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol*. 2013;19:3018-3026.
151. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012;23:2964-2970.
152. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-444.
153. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357:539-545.
154. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952;21:54-63.
155. Whitcomb DC. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287:G315-G319.
156. Geisz A, Hegyi P, Sahin-Tóth M. Robust autoactivation, chymotrypsin C independence and diminished secretion define a subset of hereditary pancreatitis-associated cationic trypsinogen mutants. *FEBS J*. 2013;280:2888-2899.
157. Szabó A, Sahin-Tóth M. Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C. *J Biol Chem*. 2012;287:20701-20710.
158. De Las Heras-Castaño G, Castro-Senosiaín B, Fontalba A, et al. Hereditary pancreatitis: clinical features and inheritance characteristics of the R13C mutation in the cationic trypsinogen gene (PRSS1) in six Spanish families. *JOP*. 2009;10:249-255.

159. Grocock CJ, Rebours V, Delhaye MN, et al. The variable phenotype of the p.A16V mutation of cationic trypsinogen (PRSS1) in pancreatitis families. *Gut*. 2010;59:357-363.
160. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:442-428.
161. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252-261.
162. Simon P, Weiss FU, Zimmer KP, et al. Spontaneous and sporadic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis. *JAMA*. 2002;288:213-2124.
163. Hamoir C, Pepermans X, Piessevaux H, et al. Clinical and morphological characteristics of sporadic genetically determined pancreatitis as compared to idiopathic pancreatitis: higher risk of pancreatic cancer in CFTR variants. *Digestion*. 2013;87:39-239.
164. Gomez Lira M, Benetazzo MG, Marzari MG, et al. High frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator mutation L997F in patients with recurrent idiopathic pancreatitis and in newborns with hypertrypsinemia. *Am J Hum Genet*. 2000;66:2013-2014.
165. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:977-57.
166. Korc M. Driver mutations: a roadmap for getting close and personal in pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther*. 2010;10:588-591.
167. Hingorani SR, Wang L, Multani AS, et al. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell*. 2005;7:289-483.
168. Maitra A, Ashfaq R, Gunn CR, et al. Cyclooxygenase 2 expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia: an immunohistochemical analysis with automated cellular imaging. *Am J Clin Pathol*. 2002;118:194-201.
169. Avila JL, Kissil JL. Notch signaling in pancreatic cancer: oncogene or tumor suppressor? *Trends Mol Med*. 2013;19:320-327.
170. Hamada S, Masamune A, Shimosegawa T. Novel therapeutic strategies targeting tumor-stromal interactions in pancreatic cancer. *Front Physiol*. 2013;4:331.
171. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature*. 2006;441:431-436.
172. Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:219-231.

173. Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, et al. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery*. 2013;153:357-364.
174. Yokoi K, Hawke D, Oborn CJ, et al. Identification and validation of SRC and phospho-SRC family proteins in circulating mononuclear cells as novel biomarkers for pancreatic cancer. *Transl Oncol*. 2011;4:83-91.
175. Fidler IJ, Kim SJ, Langley RR. The role of the organ microenvironment in the biology and therapy of cancer metastasis. *J Cell Biochem*. 2007;14:927-936.
176. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*. 2006;124:263-266.
177. Noonan DM, De Lerma Barbaro A, Vannini N, et al. Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions. *Cancer Metastasis Rev*. 2008;27:31-40.
178. Shojaei F, Zhong C, Wu X, et al. Role of myeloid cells in tumor angiogenesis and growth. *Trends Cell Bio*8;18:372-378.