

Pankreasın Kistik Lezyonlarında Endoskopik Ultrasonografi

Bahattin ÇİÇEK

Acıbadem Maslak Hastanesi, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, pankreas kistlerine yaklaşımı kolaylaştıracağına daha da içinden çıkılmaz hale getirmiştir. Kabaca üst karına yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) çekilenlerin %3 kadarında, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılanların ise %15 kadarında pankreasta kist saptanır. Son zamanlarda daha güçlü MRI cihazları ile ise pankreasında 2 mm ya da daha büyük kist olanların oranı %50 civarında bildirilmektedir, pankreasında kist olmayanlar azınlıkta kalacak gibi görünmektedir.

İleri görüntüleme teknikleri ile saptanan pankreas kistleri, uzun takiplerde genellikle benign seyir izlemelerine rağmen pankreas kanserinin bilinen agresifliği ve kistlerin de pankreas kanserine ilerleyebilme potansiyelleri nedeniyle hem hastalarda hem de hekimlerde önemli anksiyeteye neden olmaktadır. Bu kişilerde gereksiz, riskli, pahalı tetkik ve tedavilerden sakınılması ve aynı zamanda da malignite riski yüksek hastaların da vakit geçirmeden müdahale edilerek etkin tedavi görmelerinin sağlanması ciddi sorundur.

Pankreasta kist saptandığında bu kistlerin az bir kısmında olan ağır displazi ya da maligniteyi ve ilerde malignite gelişebilecekleri ayırmak amaçlanır. Erken cerrahi bu riskli kistlerde sağ kalımı artırır. Ancak pankreas cerrahisi ciddi morbidite ve mortalite riski taşır. Hekim cerrahiden fayda sağlayacak hastaları çok güvenilir testlerle seçmelidir. Ancak halen elimizde olan MRI ve endoskopik ultrasonografinin (EUS) riskli kistleri diğerlerinden ayırmada özgüllük ve duyarlılıkları yeterli olmaktan uzaktır. MR kist varlığını, boyut-

larını, kist-ana kanal ilişkisini iyi gösterir, radyasyon içermez, izlem için uygundur. Ancak riskli lezyonları ayırmakta ve solid yapıyı değerlendirmede çok iyi değildir. BT kistleri göstermede çok duyarlı değildir, ancak solid lezyon varlığında ve kalsifikasyonları göstermede MR'a daha üstündür. EUS'un pankreas kistlerinin tanı ve takibindeki rolü net belirlenmiş değildir. Çok küçük kistlerde MR kadar hassas değildir, ancak mural nodülü, solid komponenti saptamada daha başarılıdır. Sadece görünüme bakarak neoplastik olanı olmayandan ayırmak sıklıkla mümkün olamamaktadır. Pankreas kistlerinin ayırımında klinik özellikleri, görüntü ve kist sıvısı ve epitelinin analizi kullanılmaktadır. EUS'un diğer yöntemlere üstünlüğü kist sıvısı ve epitelinin analizine imkan sağlamasıdır. Bütün kılavuzlar riskli kistler için EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (EUS-FNA) önermektedir.

Pankreas kistlerinin ayırımında öncelikle müsinöz kistlerin {İntraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) ya da müsinöz kistik neoplazi (MCN)} müsinöz olmayan kistlerden ayırılması ve daha sonra müsinöz kistlerin risk durumunun belirlenmesi önem arzeder. Pankreasın müsinöz kistik lezyonları içinde ana kanal IPMN kolay tanınır, ayırım en çok yan dal IPMN ile MCN arasında sorun olur. Bunları ayırmak bazen imkansız olabilir. Yan dal IPMN sık görülür, malign dönüşümlerinin düşük olması nedeniyle büyük kısmı sadece izlenirken MCN opere edilmelidir. Ana kanal IPMN'de ağır displazi ya da kanser varlığı %60 civarındadır. Eğer ana kanal IPMN'de kanal 1 cm'den genişse, mural nodül ya da

sarıklık varsa ve kişi cerrahi için uygunsa opere edilmelidir. MCN kadınlarda daha sıktır, gövde kuyrukta daha çok yerleşir, daha büyük olmaya meyillidir, kist sıvısında amilaz genellikle normaldir, bazı olgularda yüksek saptanabilmektedir, doku biyopsisi alınabilirse ovarıyan stroması vardır. Halbuki yan dal IPMN yaşlıda sık görülür, cinsiyet seçimi yoktur, kist sıvısında amilaz yüksektir, GNAS pozitifliği %60 civarında saptanır. Yan dal IPMN'de kist boyutu malignite için güvenilir bir kriter değildir, ancak MCN'de güvenilirdir. Kist sıvısında yüksek amilaz değeri kanalla iştiraki gösterir. Seröz kistlerde amilaz düşüktür. Seröz kistlerde, kist sıvısında glukoz genellikle normal iken müsinöz kistlerde kist sıvısında glukoz çok düşük saptanır. Karsinoembriyojenik antijen (CEA) malign kisti benign kistten değil, müsinöz kisti müsinöz olmayandan ayırt etmeye yarar, fakat çok güvenilir değildir, titre ne kadar yüksek ise ayrımı yapmada o kadar güvenilirirdir. Alcian mavisi ya da musicarmine ile müsin boyanması ve CEA yüksekliği müsinöz neoplazi tanısını destekler. Aynı şekilde bir damla kist sıvısının iki parmak arasına alınıp parmaklar açılınca ip gibi uzanması (string sign) müsinöz içeriğe işaret eder. Mural nodülü olan IPMN'de ağır displazi ya da kanser olma olasılığı 4-6 katı artmaktadır. Mural nodül yokluğunda kanser gelişimi %10 kadardır. Mural nodül pozisyonla değişmez, kanlanabilir, hareket etmez, müsin birikintisi ile karıştırılmamalıdır.

Pankreas kistlerinde; görüntülemeler, sitoloji ve biyokimyasal analizlerle ancak yarısında doğru tanı konabilmekte idi. Çünkü 2 cm'den küçük kistlerde EUS-FNA ile aspire edilen sıvı sıklıkla analizler için yetersiz miktardaydı ve yeterli sıvı aspire edilen kistlerin çoğu da hücreden fakir olduğundan tanıya katkısı az oluyordu. Ayrıca yakın zamana kadar kist sıvısında bakılan biyokimyasal parametrelerin risk belirleme güçleri yüksek değildi. Bu konularda iki ciddi gelişme yaşanmaktadır. Kist sıvısının hiposellülaritesinden kaynaklanan sorun son zamanlarda kullanıma giren mikroforseps biyopsi ile önemli oranda aşılabilecek gibi görünmektedir. Diğer gelişme ise moleküler analizlerle daha önce hiç olmadığı oranda yüksek duyarlılık ve özgüllükte neoplastik - non-neoplastik ayrımı yapılabileceği bildirilmektedir. BRAF, CDKN2A, CTNNB1, GNAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, RNF43, SMAD4, TP53, ve VHL genlerinde mutasyon, DKN2A, RNF43, SMAD4, TP53, ve VHL tümör supresör lokasyonlarında heterozigoti kaybı ve anoploidi araştırılması daha önceki hiç bir yöntemle sağlanamayan yüksek duyarlılık ve özgüllükte kistlerin risk durumunu göstermektedir. Klinik özellikler ve moleküler markerler kul-

lanılarak kist tipi %90-100 duyarlılık, %92-98 özgüllükte gösterilebilmiştir. Moleküler marker paneli ile 74 kist hastasından 67'sinin operasyon gerektirmediği doğru olarak gösterilmiş, dolayısı ile gereksiz operasyon %91 engellenebilmiştir. Kist sıvısında DNA analizi için 0,25-1 ml sıvı yeterlidir.

Bir hastada pankreas kisti ile karşılaşıldığında kistin semptomatik olup olmadığı, kist çapının 2 cm'den büyük ve ana kanalın 5 mm'den geniş olup olmadığı, solid komponent varlığı ve hastanın genel durumu gözden geçirilmelidir. Eğer hastanın genel durumu uygun ise düşük riskli olgularda yıllık biyokimya ve MR; 3-5 yılda bir EUS FNA önerilebilir. Eğer kişi yüksek risk gurubuna girerse takip sıklaştırılır, yüksek riskli-lerde 6 ay ara ile takip ve 1-3 yılda EUS-FNA önerilebilir.

Pankreas kistlerinde temel sorun malign bir hastalığı atlamak ile benign bir hastalığa gereksiz cerrahi uygulanmasıdır. Yeni görüntüleme yöntemleri pankreas kistlerinin varlığını göstermede çok duyarlı olmalarına rağmen prognoz hakkında fikir vermede başarılı değillerdir. Pankreas kistlerinin malign karakterini göstermede EUS diğer yöntemlere üstündür. EUS-FNA ile DNA analizi ve EUS mikroforseps ile biyopsi bu açıdan özellikle ümit vaat etmektedir.

• Epiteyal tümörler

- Benign

- Asiner hücre kistadenomu
- Seröz kistadenom

- Premalign lezyonlar

- İntraduktal papiller müsinöz neoplazm
- Müsinöz kistik neoplazm

- Malign lezyonlar

- Asiner hücre kistadenokarsinomu
- IPMN ile birlikte invaziv kanser
- MCN ile birlikte invaziv kanser
- Seröz kistadenokanser
- Solid psödopapiller neoplazm

• Nöroendokrin neoplazmın kistik dejenerasyonu

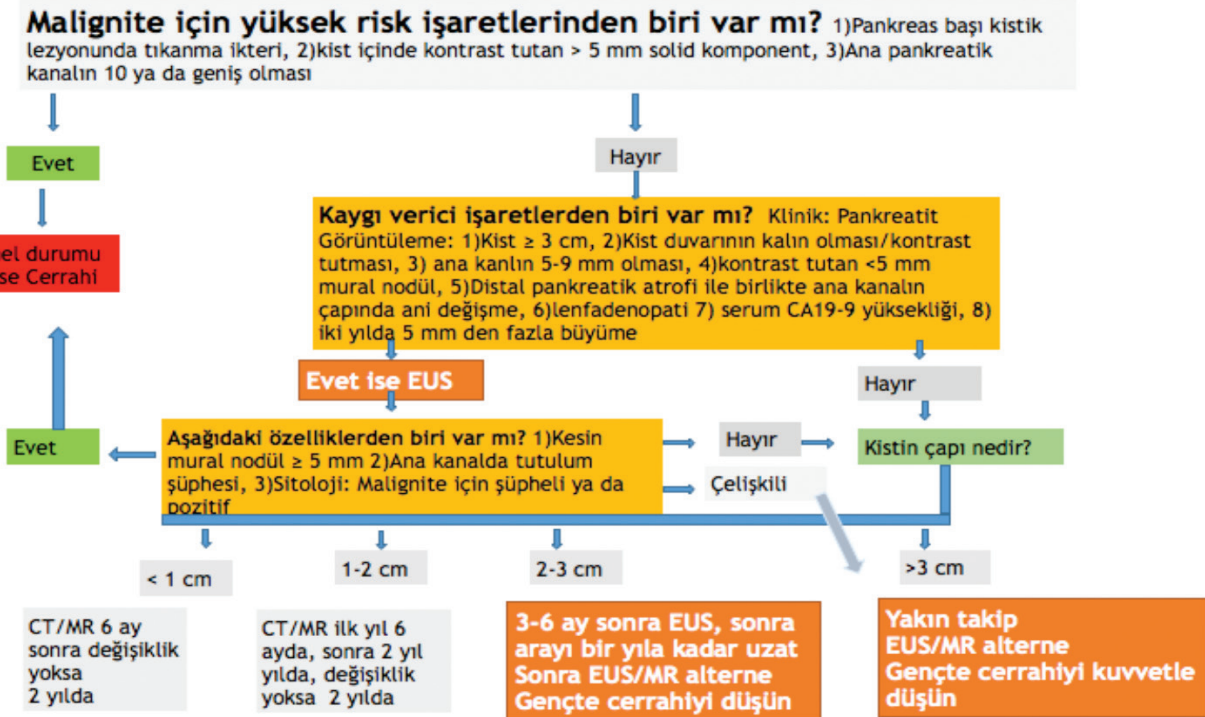
• Mezanşimal tümörler

- Lenfanjioma

• Sekonder tümörlerin kistik dejenerasyonu

Karakteristik	Müsinöz KN	Yandal-İPMN	Seröz KN	Psödokist
Cinsiyet (K)	>%95	>%55	>%70	<25
Yaş (dekat)	4.- 5.	6.- 7.	6.- 7.	4.- 5.
Asemptomatik	~ %50	Küçükte çoklukla	~ %50	Neredeyse sıfır
Lokasyon (% gövde/kuyruk)	%95	%30	%50	%65
Kapsül	Evet	Hayır	Evet	-
Kalsifikasyon	Nadir, çevresel	Hayır	%30- 40, santral	Hayır
Kaba görünüm	Portakal gibi	Üzüm şeklinde	Süngerimsi, balpeteği	Değişken
Multifokalite	Hayır	Evet	Hayır	Nadir
İç striktür	Kist içinde kist	Yan yana kistler	Mikrokistik/makrokistik	Uniloküler
Ana kanal iştiraki	Nadir	Evet	Hayır	Sık
Ana kanal	Normal ya da itilmiş	Normal ya da dilate >5 mm mikst tip	Normal ya da itilmiş	Normal, düzensiz ya da dilate, taş içerebilir.

Yan dal İPMN şüphesinde algoritma 2017 revizyonu



Pankreas Kistlerini Değerlendirmede EUS-FNA

2 ml sıvı aspire etmek için kist çapı 1,7 cm olmalıdır

Uluslararası Konsensus Kılavuzu

- Pankreatitle başvurma
- Kist >3 cm
- Kalın/kontrastlanan kist duvarı
- Ana kanal 5-9 mm
- Kontrast tutan <5 mm mural nodül
- Pankreas kanalının ani kesilmesi ve distal atrofi
- Lenfadenopati
- CA 19-9 yüksekliği
- 2 yılda 5 mmden fazla büyüme

AGA Kılavuzu

- Aşağıdaki 3 risk faktöründen ikisi varsa
 - Kist > 3 cm
 - Kist içinde solid komponent var
 - Ana kanal dilate

Avrupa Kılavuzu

- EUS multimodal tanısal değerlendirmenin bir parçasıdır

Radyoloji Kılavuzu

- EUS/FNA liberal kullanılmalıdır

17

KAYNAKLAR

1. Bobbin MD, Ip IK, Sahni VA, et al. Focal cystic pancreatic lesion follow-up recommendations after publication of ACR white paper on managing incidental findings. *J Am Coll Radiol* 2017;14:757-64.
2. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut* 2018;67:138-45.
3. Penman ID, Lennon AM. EUS in the evaluation of pancreatic cysts. In: Hawes RH, Fockens P, Varadarajulu S, editors. *Endosonography*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. pp. 166-77.
4. Masica DL, Dal Molin M, Wolfgang CL, et al. A novel approach for selecting combination clinical markers of pathology applied to a large retrospective cohort of surgically resected pancreatic cysts. *J Am Med Assoc* 2017;24:145-52.
5. Puri PM, Watkins AA, Kent TS ve ark. Decision-making for the management of cystic lesions of the pancreas: How satisfied are patients with surgery? *J Gastrointest Surg* 2018;22:88-97.
6. Riditid W, Al-Haddad MA. Endoscopic ultrasound imaging for diagnosing and treating pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017;27:615-42.
7. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;149:1501-10.
8. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017;17:738-53.
9. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819-22; quiz12-3.
10. Wu BU, Sampath K, Berberian CE, et al. Prediction of malignancy in cystic neoplasms of the pancreas: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2014;109:121-9; quiz 130.
11. Wu J, Matthaei H, Maitra A, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med* 2011;3:92ra66.
12. Zikos T, Pham K, Bowen R, et al. Cyst fluid glucose is rapidly feasible and accurate in diagnosing mucinous pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2015;110:909-14.