

Tesadüfi Pankreatik Kistler ve İpmn'e Yaklaşım

Prof. Dr. Çetin KARACA

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Pankreasın kistik lezyonları görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte oldukça sık saptanmaktadır (1). Pankreas kistleri sıklıkla başka bir nedenle yapılan görüntülemeler sırasında tesadüfen saptanırlar. Abdominal görüntülemelerde %2-3 olan insidental pankreas kisti prevalansı yaşla birlikte artmakta ve 8. dekatta %8'e kadar çıkmaktadır (2). Otopsi serilerinde %25'e varan oranlar bildirilmiştir (3). Son yıllarda kesitsel görüntüleme yöntemleri ve EUS kullanımının artması ile birlikte pankreas kistleri insidansında 10 kat, kistik tümörler ile ilişkili pankreatik rezeksiyon sayısında iki kat artış olmuştur (4,5).

Pankreas kistleri neoplastik veya non-neoplastik olabilir. Psödokist, retansiyon kisti, lenfoepitelyal kist, duplikasyon kistleri ve infeksiyöz kistler non-neoplastik kistlerdir. Neoplastik kistler; müsinöz ve non-müsinöz olarak kabaca iki gruba ayrılmaktadır. Seröz kistik neoplazi (SKN) ve solip psödopapiller tümör non-müsinöz neoplastik kistleri oluşturmaktadır. Müsinöz kistler ise premalign lezyonlardır ve müsinöz kistik neoplazi (MKN) ve intraduktal papiller müsinözneoplazi (IPMN)'yi içermektedir (Tablo1). Doğru sınıflandırma çok önemlidir. Çünkü non-neoplastik kistler semptomatik olmadığı sürece takip edilirken, pankreatik kistik neoplazilerin malignite potansiyeli nedeniyle rezeke edilmeleri gerekebilir.

Tablo1: Pankreatik Kistik Lezyonlarının Özellikleri

Kist tipi	Dekat	Cinsiyet	Lokalizasyon	Morfoloji	Sıvı özellikleri	Malignite bulguları
Psödokist	Herhangi	E=K	Eşit yayılım	Uniloküler, kalın duvarlı	Düşükviskozite, Yüksek amilaz	
SKN	7.	K >E	Baş	Mikrokistik/bal peteği (daha az olarak oligokistik, makrokistik); santral kalsifikasyon	Düşükviskozite, Düşük Amilaz, Düşük CEA, Düşük CA19.9	
MKN	5-6.	K>E	Korpus/ kuyruk	Uniloküler veya multiloküle kalın duvarlı, periferik kalsifikasyonlar	Visköz, Düşük amilaz, Yüksek CEA, Yüksek CA19-9	kist boyutu >3 cm, kalın duvar, intramural kitle/nodül, periferik kalsifikasyon
IPMN	7.	E>K	Baş (veya multifokal, diffüz)	Dilate Pankreatik kanal (ana kanal veya yan dallar)	Visköz, Yüksek amilaz, Yüksek CEA	Dilate APK, kist boyutu >3 cm, mural nodül

Pankreasın kistik lezyonlarının tanısında USG, BT, MR, ERCP, EUS, EUS-FNA ve EUS-FNA+fırça yöntemleri kullanılmaktadır. Pankreas lezyonlarının değerlendirilmesinde transabdominal USG'nin yeri çok kısıtlıdır. Pankreasın kistik lezyonlarının tanısında yaygın olarak kullanılan BT, benign-malign ayırımında yetersiz olup tanısallık doğruluk oranı %20-95'dir (6). MR, BT'den üstün olmakla birlikte kist duvarındaki kalsifikasyonları ve septal yapıları göstermede yetersizdir (7).

EUS pankreas kistlerinin görüntülemesinde; kistin kanal ile ilişkisini saptamada, ek kistlerin ve mural nodüllerin varlığını görüntülemeye daha yüksek rezolüsyona sahiptir. EUS ile lezyon karakteristikleri, pankreatik duktal anatomi, pankreas parankimi, peripankreatik invazyon ve lenfadenopati varlığı değerlendirilebilir. Kistik lezyon içinde solid komponent varlığı, duvar kalınlığı, multiplsepta, pankreas dışı invazyon, pankreatik duktal obstrüksiyon ve lenfadenopati varlığı malignite göstergeleridir (8). Son zamanlardaki çalışmalar pankreatik kistlerin sadece EUS görünümünün malignite için bağımsız prediktör olmada yetersiz olduğunu göstermiştir. Çeşitli çalışmalarda tek başına EUS morfolojisinin benign lezyonları premalign veya malign lezyonlardan ayırt etmedeki doğruluğu %40-93 arasında bildirilmiştir (9,10). Çok merkezli bir çalışmada tek başına EUS morfolojisinin doğruluğu sadece %50 olarak saptanmıştır (11). EUS eşliğinde FNA uygulanması EUS'un doğruluğunu artırmaktadır. Çünkü bu yöntem ile sıvı vizkozitesi, sitoloji, biyokimyasal analiz, tümör göstergeleri ve moleküler

inceleme yapılabilir. Bu nedenle Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği pankreas kistlerinin tanısında EUS-FNA'yi önerir (12). EUS-FNA pankreas kistik lezyonlarında yüksek özgüllüğe sahiptir, ancak duyarlılığı sadece %20-50'dir. Düşük duyarlılık aspiratta yeterli hücre olmaması, yetersiz örnek volümü, gastrointestinal duvar hücrelerinin kontaminasyonu gibi nedenlerden kaynaklanabilir (13). Duyarlılığı artırmak için hedeften biyopsi alınması, fırça sitoloji, farklı preperasyon teknikleri, sitopatoloji uzmanlarının dahil edilmesi gibi yaklaşımlar uygulansa da halen duyarlılık düşük olarak seyretmektedir. Kist aspirasyonu nispeten kolay bir işlemdir. Çoğu laboratuvarında CEA analizi için 1-2 ml sıvı yeterlidir. Sıvının vizkozitesine göre 19 veya 22 G iğne kullanılabilir. Tek bir giriş ile kist tamamen boşaltılmaya çalışılır. Alınan sıvının makroskopik görünümüne ve vizkozitesine dikkat edilmelidir. İşlem öncesi IV antibiyotik verilmesi ve işlem sonrası 3-5 gün oral antibiyotiğe devam edilmesi önerilir. CEA, amilaz ve/veya lipaz ve sitoloji için örnek alınır.

Sitoloji: Pankreatik kistlerin tanısında en doğru yöntemlerden biri sitolojidir. Ancak yeterli hücre elde edilememesi nedeniyle tanı sıklıkla zordur ve genel duyarlılığı %50'den düşüktür (14). Çok merkezli bir çalışmada MKN tanısı için sitolojinin duyarlılığı %35, özgüllüğü %83 ve EUS morfolojisi ile benzer olarak doğruluğu %59 olarak saptanmıştır (11).

Tümör Göstergeleri: Pankreatik kist sıvısı, epitelden sekrete edilen CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 72-4 gibi glikoproteinler içerebilir. Bunlardan pratikte en fazla kullanılan ve faydalı olanı CEA'dır. Yüksek CEA, müsinöz kistleri non-müsinöz olanlardan ayırır ancak benign-malign ayırımı yapamaz. Müsinöz-nonmüsinöz ayırımında CEA için gerçek kestirim değeri bilinmiyor. Brugge ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 192 ng/ml'nin %79 doğrulukla ayırım yaptığı gösterilmiş ve duyarlılığı %73, özgüllüğü %84 saptanmıştır. Başka bir çalışmada 5 ng/ml kestirim değerinin non-müsinöz kistler için %95 özgüllükte, 800 ng/ml kestirim değerinin müsinöz kistler için %98 özgüllükte olduğu gösterilmiştir (11). Pankreas kistlerinin sınıflandırılmasında yol gösterici olabilecek diğer bir gösterge olan CA-19.9 ise CEA kadar değerli değildir. 37 U/ml'den düşük değerlerin benign lezyonları düşündürebileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (14). Üzerinde çalışılan bir diğer gösterge olan CA-72.4 için Hammel ve arkadaşları, >40 U/ml değerinin %63 duyarlılık ve %98 özgüllük ile müsinöz kistleri ve kistadenokarsinomları psödokistlerden ayırabileceğini saptamışlardır (15). Brugge ve arkadaşları ise CA72.4'ün müsinöz kistleri non-müsinöz olanlardan ayırtetmedeki değerini 7 U/ml kestirim değeri için %80 duyarlılık, %61 özgüllük, %72 doğrulukla saptamışlardır (11).

Amilaz: Yapılan çalışmalarda amilazın pankreas kistlerinin ayırıcı tanısındaki yerine dair bilgiler çelişkilidir. Özellikle pankreatit öyküsü varlığında psödokist tanısını konfirme etmede faydalıdır. Ek olarak SKN'de genellikle amilaz seviyesi düşüktür. IPMN'de sıklıkla yüksek olup psödokistten ayırımını tek başına yapması mümkün değildir (16).

Moleküler Analiz: Preoperatif tanı; radyoloji, kist sıvısı analizi ve/veya sitolojiyi içine alan multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Buna rağmen bir kısım hastada benign-malign ayırımı yapılamamaktadır. Bu nedenle, mevcut multidisipliner yaklaşıma moleküler analiz sağlayan testlerin eklenmesi kistlerin büyük bir kısmını oluşturan malign, benign müsinöz ve benign non-müsinöz kistler için duyarlılık ve özgüllüğü arttırmaktadır. Bu amaçla kist sıvısından mutasyon analizi ve DNA ölçümleri yapılabilmektedir. K-ras mutasyonu müsinöz kistlerin tanısında yüksek özgüllüğe sahiptir(%93-100), ancak duyarlılık düşüktür (%11-57) (17). Yüksek DNA miktarı müsinöz kistlerin bir göstergesidir. Allelik imbalans müsinöz kistlerin tanısı için orta derecede duyarlılık (%43-70) ve geniş aralıklı bir özgüllüğe (%66-100) sahiptir (18,19).

EUS-FNA+Fırçalama: EUS-FNA'inverimini artırmak için fırça sitoloji uygulanabilir. İşlemden önce kist iğne ile geçilerek karşı duvara ilerlenir. Sendino ve arkadaşlarının 30 pankreas kistine fırça sitoloji uyguladıkları çalışmada hastaların %27(8)'inde işlem teknik olarak başarısız olmuş. İşlemin başarılı olduğu hastaların %91'inde (20/22) bir tanı sağlanabilmiş ve fırça sitoloji sıvı aspirasyonundan üstün bulunmuştur (sırasıyla %73,%36; p=0.08)(20).

Sonuç olarak; görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılması ile birlikte pankreas kistleri ile sık karşılaşmaktadır. Pankreas kistlerinin karakterizasyonunda EUS eşliğinde alınan sıvının sitolojik ve biyokimyasal incelemesi önemlidir. Klinisyenin öncelikle pankreas kistinin neoplastik veya nonneoplastik ayırımını daha sonra da neoplastik kistin premalign veya malign olup olmadığını ortaya koymalıdır.

Kaynaklar

1. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, et al. Cysticneoplasms of thepancreas. N Engl J Med 2004; 351: 1218-26.
2. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspectedpancreaticcysts on MDCT. AJR Am J Roentgenol. 2008;191:802Y807.
3. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, et al. Analysis of smallcysticlesions of thepancreas. Int J Pancreatol. 1995;18:197Y206.
4. Carpizo DR, Allen PJ, Brennan MF: Currentmanagement of cysticneoplasms of thepancreas. Surgeon 2008; 6: 298-307.
5. Tseng JF, Castillo CE, Warshaw AL: Cysticneoplasms of thepancreas; in Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of theLiverandBiliaryTract, 3rd ed. 858-866, WB Saunders, 2000.
6. Curry CA, Eng J, Horton KM, et al. CT of primarycysticpancreaticneoplasms: can CT be usedforpatienttriageandtreatment? AJR Am J Roentgenol 2000; 175(1):99-103.
7. Mathieu D, Guigui B, Valette PJ, et al. Pancreaticcysticneoplasms. RadiolClin North Am 1989; 27: 163-76
8. Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, Ginsberg GG: Can EUS alonedifferentiatebetweenmalignantandbenigncysticlesions of thepancreas? Am J Gastroenterol 2001; 96: 3295-3300.
9. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, Brugge WR, Faigel DO, Gress FG, et al. Interobserveragreementamongendosonographersforthediagnosis of neoplasticversusnon-neoplasticpancreaticcysticlesions. GastrointestEndosc 2003; 58:59-64.

10. Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:543-7.
11. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126:1330-1336
12. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(3):363-70.
13. Genevay M, Mino-Kenudson M, Yaeger K, et al. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Ann Surg* 2011; 254:977-983.
14. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(3):383-9.
15. Hammel P, Voitot H, Vilgrain V, et al. Diagnostic value of CA 72-4 and carcinoembryonic antigen determination in the fluid of pancreatic cystic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(4):345-8.
16. Pelaez-Luna M, Chari ST. Cyst fluid analysis to diagnose pancreatic cystic lesions: an as yet unfulfilled promise. *Gastroenterology*. 2006; 130:1007-1009.
17. Garud SS1, Willingham FF. Molecular analysis of cyst fluid aspiration in the diagnosis and risk assessment of cystic lesions of the pancreas. *Clin Transl Sci*. 2012 Feb; 5(1):102-7
18. Shen J, Brugge WR, Dimaio CJ, Pitman MB. Molecular analysis of pancreatic cyst fluid: a comparative analysis with current practice of diagnosis. *Cancer Cytopathol*. Jun 25 2009; 117(3): 217-227.
19. Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, LeBlanc JK, Kaushik N, Ahmad N, Brugge WR, Edmundowicz SA, Hawes RH, McGrath KM. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc*. May 2009; 69(6): 1095-1102.
20. Sendino O, Fernández-Esparrach G, Solé M, et al. Endoscopic ultrasonography-guided brushing increases cellular diagnosis of pancreatic cysts: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2010; 42:877-881.