

A hasnyálmirigy-rák endoszkópiája

GYÖKERES TIBOR

MHEK Honvédkórház, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Gyökeres Tibor PhD, MHEK Honvédkórház, Gasztroenterológiai Osztály, 1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.
E-mail: tiborgyokeres65@gmail.com, mobil: +36-30-2017237

Közlésre érkezett:

2021. július 4.

Elfogadva:

2021. augusztus 2.

Az összefoglaló közlemény az endoszkópia szerepét tárgyalja a hasnyálmirigy-daganatban szenvedő betegek ellátása során. A diagnosztika területén az endoszkópos ultrahang szerepe kerül kiemelésre mind a szolid, mind a cisztózus tumorok vonatkozásában. Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) napjainkra besűkülött diagnosztikus értékét röviden tárgyalja a közlemény. Az endoszkópos kezelés témakörében a rosszindulatú epeúti elzáródás műtét előtti drenázsának kérdéskörén túl a palliatív ellátás mikéntjéről is szó esik. A gyomorkimeneti elzáródás hagyományos endoszkópos sztentelésén kívül új innovatív endoszkópos megoldások is ismertetésre kerülnek. A döntően még vizsgálati stádiumban lévő tumorelles, endoszkópos ultrahangvezérelt beavatkozásokat is megemlíti a cikk. A neuroendokrin pankreásdaganatok diagnosztikáját és endoszkópos kezelését külön tárgyalja a közlemény azok jelentősen eltérő biológiai viselkedése miatt. A közlemény a hasnyálmirigy-daganatban szenvedő betegek ellátása multidiszciplináris megközelítésének szükségességét hangsúlyozza. *Magy Onkol* 65:250-256, 2021

Kulcsszavak: endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia, endoszkópos ultrahang, hasnyálmirigy-daganat, öntáguló fémszent, palliatív kezelés

This review provides an overview about the role of endoscopy in the care of patients suffering from pancreatic cancer. In the field of diagnostics the role of endoscopic ultrasound is highlighted in both solid and cystous pancreatic tumors. The decreasing diagnostic relevance of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is also discussed. The issue of preoperative biliary drainage in case of obstruction is negotiated in detail, while palliative settings are appointed thoroughly. Besides conventional enteral stenting in case of gastric outlet syndrome caused by local spreading of pancreatic tumor, some new innovative endoscopic solutions are summarized. Several endoscopic ultrasound-guided antitumor interventions that are mainly in clinical trial phase are referred in the article. The diagnostics and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors are discussed separately due to their different biological behavior. The review emphasizes the need for multidisciplinary approach of the patients suffering from malignant pancreatic tumors.

*Gyökeres T. Endoscopy of pancreatic tumors. *Magy Onkol* 65:250-256, 2021*

Keywords: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic ultrasonography, palliative therapy, pancreatic neoplasms, self-expandable metallic stents

BEVEZETÉS

A hasnyálmirigyrák különösen rossz prognózisú daganatos megbetegedés. Minden fejlődés ellenére az elmúlt években sem sikerült áttörő eredményeket felmutatni a hosszú távú túlélés vonatkozásában [1]. Hozzájárul ehhez a betegség tünetszegénysége, a diagnosztikus módszerek szűkössége, különösen a korai esetek felderítésében, a rossz prognosztizáció és rizikóstratifikáció, valamint nem utolsósorban az áttörést jelentő gyógyszerek megjelenésének a hiánya. Mivel a sebészet, radioterápia, kemoterápia hármasa nem tudta alapjaiban megváltoztatni a fentieket, ezért az olyan egyéb módszerek, mint az endoszkópia, ismét fókuszba kerültek a pankreásztumoros betegek ellátása során. Sosem volt még annyira szükség a hasnyálmirigyrákos betegek ellátása során a multidiszciplináris megközelítésre, mint napjainkban. A pankreásműtétekben jártas sebész, a radiológus, az invazív radiológus, a klinikai onkológus, a sugárterapeuta és az intervenció gasztroenterológus, endoszkópos szakemberek mindegyike speciális tudással, készséggel tud hozzájárulni a betegek optimális kezeléséhez.

A HASNYÁLMIRIGYRÁK DIAGNOSZTIKÁJA

A pankreászrák átlagos öt éves túlélése csak 6% [2] (I. stádiumban 13%, II. stádiumban 6%, III. stádiumban 3%, IV. stádiumban 2%), főleg annak köszönhetően, hogy a diagnózis felállításakor a betegek 75%-ában már nem lehetséges kuratív célú reszekció a folyamat előrehaladott volta miatt. Nyilvánvaló tehát, hogy az eredmények javításának kulcsa a minél korábbi diagnózis. Számos potenciális tumormarkert vizsgáltak kiterjedten, de idáig nem sikerült itt sem áttörést elérni [3]. A széles körben használt CA19-9 tumormarker szenzitivitása [79–81%] és specificitása [82–90%] még tünetes betegekben is rossz, szűrésre sem használható, mert pozitív prediktív értéke igen csekély, 0,5–0,9%. Prognosztikailag azonban hasznos, a normális CA19-9-értékű betegek medián túlélése közel háromszorosa [32–36 hónap] az emelkedett értékűekének [12–15 hónap]. A műtét vagy kemoterápia utáni csökkenés is hosszabb túlélést valószínűsít [4].

A másik, korábbi diagnózist lehetővé tevő lehetséges módszer a szűrővizsgálatok alkalmazása lenne. Az emlő- és a vastagbél-daganatok területén ez bevált, bizonyított, hatékony módszer, sajnos hasnyálmirigy-daganatnál ez sem működik. Sőt, nemcsak, hogy populációszinten nem, hanem a magas pankreászrák-rizikójú betegek (FAP, Lynch-szindróma, Peutz-Jeghers-szindróma, Li-Fraumeni-szindróma, ataxia teleangiectasia) prospektív szűrése (MR, CT és endoszkópos ultrahang) sem bizonyult előnyösnek [5]. Bár az endoszkópos ultrahang jóval nagyobb arányban talált a hasnyálmirigyben eltéréseket, mint a CT vagy az MR, de a korai rákok diagnózisát ez a modalitás sem növelte a magas rizikójú betegek szűrésekor.

AZ ENDOSZKÓPOS ULTRAHANG (EUH) SZEREPE

A SZOLID PANKREÁSZDAGANATOK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

A keresztmetszeti képalkotók (multidetektoros CT, MR) az esetek egy részében nem ábrázolják a hasnyálmirigy daganatát. A kétfázisú spirál CT a reszekálabilis pankreásztumo-

rok vonatkozásában 89–97%-os szenzitivitású. Az MR a kis májajttétek esetében pontosabb, illetve a CT-vel nem jól körülhatárolt feji szolid léziók jobb elhatárolását biztosítja. Mindenesetre szövettani diagnózishoz jutást egyikük sem nyújt. Az endoszkópos ultrahang pontosabbnak bizonyult a multidetektoros CT-nél a 2 cm-es méretet meg nem haladó méretű daganatok esetén. Mivel a reszekálhatóság szoros összefüggést mutat a mérettel, így a korábbi diagnózis vonatkozásában az endoszkópos ultrahang szerepe nyilvánvaló. A finomtű-aspirációval, biopsziával kiegészített mintavétel 90% körüli szenzitivitást és pontosságot, 98–99% közötti specificitást, pozitív prediktív értéket biztosít. A fluoreszcens *in situ* hibridizációs citopatológiai technika (FISH) alkalmazása az EUH-vezérelt finomtű-biopszia szenzitivitását és pontosságát további 8%-kal növeli [6].

AZ ENDOSZKÓPOS ULTRAHANG SZEREPE A PANKREÁSZ CISZTÓZUS NEOPLÁZIÁI (PCN) DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJÁBAN

A képalkotó módszerek fejlődésével a hasnyálmirigyen belül felfedezett cisztózus jellegű elváltozások aránya drámai mértékben megnőtt, a vizsgált személyek 8%-ában előfordulnak [7]. Az elváltozások többsége benignus. A cisztózus jellegű tumorok közül a szerózus cisztikus neopláziák (SCN) rendszerint jóindulatúak és csak a tüneteket okozókat kell kezelni. A szolid pszeudopapilláris neopláziák (SPN) malignus átalakulásának esélye 8–20%, a diagnózis felállítását rendszerint sebészi eltávolítás követi, ami után az 5 éves túlélés kimagaslóan jó, 95–100%. Az intraduktális papilláris mucinózus neopláziák (IPMN) és a mucinózus cisztózus neopláziák (MCN) malignus potenciálja magasabb, míg IPMN esetén 27,6–68%, addig MCN esetén átlagosan 17%. Az IPMN különböző altípusai közül a fővezeték-típusú és a kevert típusú hordozza a legnagyobb veszélyt a rosszindulatú átalakulásra [8].

A pankreász cisztózus tumorának felfedezése esetén azt kell eldönteni, hogy rosszindulatú vagy jóindulatú megbetegedésről van-e szó. A további teendőket ez nyilvánvaló módon alapvetően befolyásolja (lehetőség szerint sebészi reszekció, avagy követés). Ritkán a ciszták morfológiája, klinikai megjelenése és szolidumtartalma miatt a rosszindulatú megbetegedés, így a sebészi indikáció is egyértelmű. Az esetek többségében a dignitás eldöntésére nincs mód, mivel az elérhető cisztafolyadék-citológia sejtsegtégenysége és alacsony szenzitivitása miatt korlátozott értékű. A mindennapi gyakorlatban azt kell eldönteni, hogy a ciszta mucinózus tartalmú vagy nem mucinózus. Ez a cisztafolyadékból meghatározható, és a további morfológiai jelekkel együtt értékelve a klinikai döntés meghozható. Bár a fejlett képalkotó módszerek alkalmazásával a folyadékgyülemek dignitása jó eséllyel megjósolható, még a legjobb CT és MR esetén is a pontosságuk bántóan alacsony, 55–76% közötti [9]. Önmagában a diagnosztikus endoszkópos ultrahang pontossága 65–96% a benignus és a malignus ciszták elkülönítésében,

ami nem sokkal jobb, mint a keresztmetszeti képalkotóké. Az újabb endoszkópos ultrahangalapú technikák azonban sokat javíthatnak ezen.

A kontraszterősített harmonikus endoszkópos ultrahang a ciszták fali nodulusainak detektálásában segít. A fali nodulusok megléte, valamint nagyobb méretük IPMN esetén a malignus átalakulás mellett szólnak. A diagnosztikus pontosság 92% fölötti, ami jobb, mint a CT/MR/EUH vizsgálatok esetén. Az európai irányelv [10] a cisztákon és a szep-tumokon belüli fali nodulusok és a vaszkularitás további vizsgálatát javasolja.

A finomtű-biopszián alapuló konfokális lézer-endo-mikroszkópia a cisztafal epitéliumának *in vivo* vizsgálatát teszi lehetővé. Intravénás fluoreszcein injekciója után a tűn át a cisztafalhoz vezetett miniszondával értékelhető az epitél és az érrajzolat. A konfokális lézer-endomikroszkópia optikai biopsziát tesz lehetővé, aminek segítségével a premalignus és a benignus elváltozások 96% szenzitivitással és 95% specificitással elkülöníthetők. A ciszták mucinózus-nem mucinózus volta 95% szenzitivitással és 100% specificitással differenciálható [11]. A módszert drága volta miatt azonban a jelenlegi irányelvekbe nem foglalták bele.

A cisztatartalom citológiai, tumorbiomarker- és kémiai elemzése könnyen elérhető a folyadékból vett minta feldolgozása során. A hagyományos citológia elég specifikus (83–100%) a malignus ciszták azonosításában, de a szenzitivitás alacsony, 27–48%, így a diagnosztikus pontossága is szerény, 8–59%. A cisztatartalom CEA-koncentrációjának 192 ng/ml feletti értéke 52–78% szenzitivitással és 63–91% specificitással jelzi a mucinózus cisztát. A 800 ng/ml fölötti érték malignitást jelez, de a szenzitivitás csak 48% [12]. A többi tumormarker, beleértve a CA19-9-et is, nem bizonyult hasznos előjelzőnek. A ciszta amiláztartalma IPMN és pszeudociszta esetén magasabb. A cisztatartalom viszkozitása a mucinózus vagy nem mucinózus vonatkozásban segíthet, de pontossága csak 81,8%-os [13]. A cisztatartalom glükózkoncentrációja, úgy tűnik, pontosabban különíti el egymástól a mucinózus és nem mucinózus cisztákat, mint a CEA, de ahhoz hasonlóan a ciszta malignus voltának előrejelzésében nem nyújt segítséget [14].

A cisztatartalom molekuláris elemzése ígéretes módszer a cisztózus pankreászneopláziák elkülönítésében. A DNS-markerek közül számosat vizsgálnak a malignitás detektálása vonatkozásában, egyelőre mérsékelt eredmény-nyel, a KRAS-mutációk azonban nem annyira a tumor detektálásában, mint a rossz prognózis előrejelzésében bizonyultak használhatónak.

Az RNS-markerek közül is számos képezi vizsgálat tárgyát, eddig áttörő eredmény nélkül.

A fehérjemarkerek analízise a cisztafolyadékban hasznos mind a mucinózus, nem mucinózus, mind a malignus, benignus elkülönítés vonatkozásában. A nagy számú és különböző fehérjemarker ellenére még sincs egy olyan definitív

marker, amely pontos diagnózist adna. A drága vizsgálatokat akadémiai centrumokban végezték és nyilvánvaló, hogy egy adott ciszta esetén nem lehet az összes drága molekuláris elemzést elvégezni.

Az új típusú endoszkópos ultrahangalapú szövetnyerési módszerek közül a sejtblokktechnika kétszer akkora valószínűséggel képes diagnosztizálni a mucinózus cisztákat, mint a folyadék direkt kenet vizsgálata és a CEA-tartalom meghatározása. Kefecitológiai minta úgy nyerhető a ciszták faláról, ha a punkciós tűn át kefecitológiás eszközt vezetünk a cisztába. Bár nagyobb arányban volt diagnosztikus minta nyerhető, mint a tűaspirációs mintavétellel, de a beavatkozás szövődményei miatt a klinikai gyakorlatban a módszer már nem használható. A cisztafal célzott punkciója során a cisztatartalom aspirációja, dekompressziója után a szemközti cisztafal biopsziáját végezhetjük el. Főleg a szolid komponenssel bíró ciszták esetén tűnt értékesnek, a betegek egyharmadában azonban nem volt egyértelmű a diagnózis és szövettani diagnózishoz is csak harmaduk jutott, ez kevés a klinikai gyakorlatban. Az endoszkópos ultrahangon át 19G átmérőjű tűvel megszárt cisztába a tűn át mikrobiopsziás fogót lehet bevezetni. Jelenleg ez a legígéretesebb technika a pankreász cisztózus dagnatainak diagnosztikájában.

AZ ERCP SZEREPE A PANKREÁSZRÁK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) a hagyományos képalkotó módszerek közül először biztosított citológiai, szövettani mintavételi lehetőséget hasnyálmirigy-daganatos betegekben. Az ERCP azonban a többi képalkotó módszerhez (CT, MR) és mintavételt is biztosító technikához (EUH) képest jelentősen magasabb szövőd-ményveszéllyel, akár mortalitással is járó endoszkópos beavatkozás [15], így manapság pusztán diagnosztikus célból nem végezzük. Ha egyéb okból (pl. sárgaság megoldása inoperábilis esetben) kerül rá sor, akkor a vezetékből vett kefecitológia és intraduktális biopszia elérhető, könnyen alkalmazható módszerek. Bár a legutóbbi metaanalízis alapján mindkét módszer szenzitivitása alacsony [16], a két mintavételi technika kombinálásával jó eredmény érhető el [17]. A kolangioszkóp, a kellően tárgult vezetékbe a duodenoszkóp munkacsatornáját át bejuttatható, önálló képalkotásra képes új eszköz segítségével célzott biopszia végezhető a vezetékből a tumorra gyanús területről. További, a rutin klinikai gyakorlatban teret még nem nyert módszer a vezetékbe juttatott szondán keresztüli konfokális lézer-endomikroszkópia (CLE). Klinikai vizsgálati körülmények között a diagnosztikus pontosság a 93%-ot is eléri [18], de úgy tűnik, a CLE nem lesz a klinikai rutin része.

A PANKREÁSZRÁK ENDOSZKÓPOS KEZELÉSE

A hasnyálmirigy-rák endoszkópos kezelése elsősorban a szövőd-mények palliatív ellátását jelenti, de kísérleti stádiumban lévő tumorelles beavatkozásokat is vizsgálnak.

A ROSSZINDULATÚ EPEÚTI ELZÁRÓDÁS ENDOSZKÓPOS KEZELÉSE

A hasnyálmirigyrák egyik leggyakoribb szövődménye az epeúti elzáródás, mely rendszerint fájdalomtalan sárgaságban, bőrviszketésben, esetleg epeúti gyulladás formájában jelentkezik. Egyrészt azt kell eldönteni, hogy szükséges-e egyáltalán az epeúti drenázs, és ha igen, akkor azt milyen úton érjük el.

Preoperatív epeúti drenázs

Amennyiben a képalkotó vizsgálatok alapján kuratív célú reszekciós műtetre van lehetőség, akkor a preoperatív epeúti drenázs általános szabályként nem indokolt [19]. A perkután és az endoszkópos módszer közül a pankreászrákok okozta, jellemzően disztális típusú epeúti elzáródás esetén az endoszkópos módszer elsődlegessége nyilvánvaló a sebészi és perkután módszerrel szemben a kevesebb szövődmény okán. Az endoszkópos epeúti drenázs során a korábban steril epeútba óhatatlanul kórokozók juthatnak be, magas posztoperatív fertőzési arányt okozva. A sztentelés nélkül műtetre kerülő és a preoperatív sztentelésben részesült betegek nem különböznek sem az R0 reszekciós arányban, sem a kórházi tartózkodás idejében, sem a 30 napos mortalitásban és még a biliodigestív anasztomózis elégtelenségi arányában sem. A műteti idő azonban szignifikánsan nő a sebfertőzés esélyével együtt, ha a műtét előtt a beteg sztentet kapott. Nem elhanyagolható ezen felül még az ERCP önmagában is magas szövődményaránya sem. Tehát ha a sebészi műtetre reális időn belül (2 hét) sor kerülhet, akkor általában nem kell sztentet behelyezni. Mégis sztentelni muszáj, ha a sárgaság igen jelentős fokú [egyes adatok szerint 128-as bilirubinérték fölött [20]], ha a betegnek epeúti gyulladása van, vagy ha egyéb társbetegség miatt a műtét halasztást kell szenvedjen. A pankreászrákok neoadjuváns kezelési stratégiájának klinikai gyakorlattá válása módosíthatja ezt a megközelítést. A műtétig ilyen esetben 3–4 hónap is eltelik, ami nyilvánvalóan túl hosszú idő ahhoz, hogy addig ne oldjuk meg a gyakran egyre súlyosbodó sárgaságot.

Ha preoperatív drenázsra van szükség, akkor öntáguló epeúti fémsztent behelyezése választandó, mert a sárgaság gyorsabban oldódik meg, valamint kisebb arányban lép fel sztenttel kapcsolatos probléma (elzáródás, elvándorlás, következményes epeúti gyulladással) a drenázs ideje alatt, mint műanyag sztentnél. Ha a műanyagból készült sztent mellett kolangitisz lép fel, ami jóval gyakoribb, mint fémsztent esetén, akkor annak szanálódásáig az onkológiai kezelés felfüggesztése szükséges, az esetleges reszekciós műtét is később végezhető el. Az a korábbi félelem, hogy az epeútba helyezett fémsztent a későbbi reszekció eredményeit rontaná, szerencsére nem igazolódt be. A fedetlen fémsztentbe a műtétig történő potenciális szövet- (tumor-) benövés a sebész számára nehézséget okozhat egyes esetekben, a sztent eltávolítása az operáció során nehézségekbe ütközhet, ezért célszerűbb teljesen fedett fémsztentet választanunk. A le-

hető legrövidebb, de a szűkületet még áthidaló hosszúságú sztentet kell választani, azért, hogy a ductus cysticus eredését ne zárjuk le a fedett fémsztent műanyag burkolatával, ami epehólyag-gyulladás kialakulásának fokozott kockázatával járhatna.

Azért is támogatandó a preoperatív drenázsra kerülő betegekben a fémsztent alkalmazása, mert amennyiben a műtét során mégis irreszekábilis intraoperatív viszonyokat találna a sebész, akkor a már behelyezett epeúti fémsztent hosszabb palliációt biztosít újabb beavatkozás nélkül, nem kell a plasztiksztent fémsztentre történő cseréje céljából újabb endoszkópos beavatkozást végezni. Ez a megközelítés költséghatékonyak bizonyult a később szükségessé váló ismételt endoszkópos beavatkozások számának jelentős csökkenése okán, bőségesen ellensúlyozva a fémsztent egy-szeri magasabb bekerülési árát.

Hangsúlyozandó, hogy minden betegnél multidiszciplináris teamnek kell meghoznia a döntést a preoperatív epeúti drenázs vonatkozásában.

Palliatív célú epeúti drenázs

Amennyiben nincs már lehetőség kuratív reszekcióra, úgy az epeúti elzáródás megoldására a nem sebészi módszerek (endoszkópos, perkután) közül az endoszkópos sztentelés részesítendő előnyben. Ez kisebb morbiditással, rövidebb kórházi tartózkodással jár, gyorsabb utána a felépülés és jobb az életminőség is, ráadásul még olcsóbb is. A korábbi európai irányelv [21, 22] a várható túlélés megbecslésén alapulóan javasolt dönteni az olcsóbb plasztiksztent és a drágább fémsztent között. Napjainkra kiderült, amit az új irányelv [19] is rögzít már, hogy a várható túléléstől függetlenül a fémsztentes drenázs költséghatékonyabb, mint a plasztiksztenttel végzett. Alapszabályként palliatív célú epeúti elfolyás biztosítására ERCP, sztentelés szükséges, de annak sikertelensége esetén endoszkópos ultrahangvezérelt epeúti drenázs is végezhető. Az EUH-vezérelt epeúti drenázs ugyan biztonságosan és sikeresen végrehajtható az esetek többségében, elvégzéséhez azonban speciális tudásra, magasan képzett endoszkópos szakemberekre van szükség. Az endoszkópos ultrahangvezérelt beavatkozások háromféle megközelítésűek lehetnek. A randevútechnika esetén a tágult epeút EUH-vezérelt punkciója után abba vezetődrótot juttatunk be, majd azt a papillán át kitoljuk a duodénumba. A vezetődrót nyombélben történő megragadása után azt a duodenoszkóp munkacsatornájába visszahúzzuk, és maga a sztent behelyezése már az ERCP hagyományos technikájával történik. A transzmurális módszer esetén vagy hepaticogasztrosztómia, vagy koledokoduodenosztómia képzése történik az endoszkópos ultrahangon át bevezetett vezetődrótra rátolva a behelyezendő sztentet, melynek egyik vége így vagy a gyomorban, vagy a nyombélben végződik (utóbbi esetben sem a papillán át). Az antegrád módszer esetében az endoszkópos ultrahang segítségével az epeútba bejuttatott vezetődrótra, melyet a papillán át

kitolunk a duodénumba (eddig úgy, mint a randevútechnika esetén), a transzpapilláris sztent behelyezése az endoszkópos ultrahang munkacsatornáján át történik felülről. Felmerült, hogy akár primer megoldásként is endoszkópos ultrahangvezérelt epeúti sztentelés történjen disztális epeúti malignus elzáródás esetén, ne ERCP és sztentbehelyezés, azonban ez a megközelítés a gyakorlatba nem ment át. Az endoszkópos ultrahanggal végzett epeúti drenázs ugyan nagy arányban sikeres, de az adverz események száma miatt másodvonalbeli megoldásnak számít jelenleg az ERCP mögött. Mindenesetre ezeket a beavatkozásokat, beleértve az ERCP-t is, nagy esetszámú centrumokban javasolt végezni, mert így a szövődmények aránya mérsékelhető.

A NYOMBÉL-, GYOMORKIMENETI ELZÁRÓDÁS ENDOSZKÓPOS KEZELÉSE

Az előrehaladott hasnyálmirigyrák az esetek egy részében nemcsak epeúti, hanem gyomorkimeneti elzáródás is okozhat, ezek a betegek émelyegnek, hánynak, képtelenné válnak a szájon át történő táplálkozásra. Korábban ebben az esetben sebészi GEA (gasztro-entero anasztomózis) felhelyezésére volt szükség. Bár a műtét hosszú távú, jó eredményt biztosít, alacsony ismételt elzáródási aránnyal, de hosszabb kórházi tartózkodást tesz szükségessé és a passzázs beindulása gyakran késlekedik. Az öntáguló enterális fémsztentek bevezetésével a sebészi bypass műtét helyett előtérbe került a nyombél- vagy gyomorkimeneti szűkületek endoszkópos megoldása. A beavatkozás technikailag egyszerű, akár ambulánsan is elvégezhető. A vezetődróra tolt sztent képerősítő alatt jól pozicionálható és kinyílásával a magas vékonybél-ileusz igen gyorsan megoldható, a beteg már másnap táplálkozhat. Az esetleges kései sztentelzáródás is kezelhető újabb öntáguló fémsztent behelyezésével. Amennyiben a hagyományos nyombélsztentelés nem vezet eredményre (pl. túl hosszú szűkület esetén), vagy az sikertelen, akkor is van még lehetőség minimálinvazív megoldásra. Ha a szűkületen vezetődrót lejtethető, akkor arra egy mágnes tolható rá és az aborális duodénumba vagy a felső jejunumba pozicionált mágnessel szemben a gyomor felől képerősítővel felkereshető az a hely, ahova a gyomor felől egy másik pólusú mágnes helyezhető. A két mágnes összetapad, és pár napon belül a köztük lévő bélfal nekrotizál, és lumen keletkezik a gyomor és a vékonybél ürege közt, az összetapadt mágnes pedig *per vias naturales* távozik. A módszert klinikai vizsgálat keretében tanulmányozták, végül magas szövődményaránya miatt nem nyert teret alkalmazása. Az úgynevezett lumenközelítő fémsztentek (lumen apposing metal stents, LAMS) felfedezése azonban újabb lehetőséget teremtett a nehéz esetek megoldására, endoszkópos ultrahang segítségével a sebészi GEA-hoz hasonló gasztro-entero anasztomózis hozható létre. A gyomorból megpungált vékonybélbe vezetődrótot juttatunk, majd erre rátoljuk a speciális fémsztentet. A fémsztent két szélesre kinyíló pereme egymáshoz húzza a gyomor és a vékonybél falát, megakadályozva a „varratelégeltenséget”,

a sztent középső, üreges része feltágulva pedig lehetőséget biztosít a gyomortartalom, a bejuttatott étel vékonybélbe továbbítására.

POSZTPANKREATODUODENECTÓMIÁS PROBLÉMÁK ENDOSZKÓPOS KEZELÉSE

Az operábilis betegekben végzett pankreatikoduodenektómia után a képzett anasztomózisok beszűkülése (gasztrojejunosztómia 1–28%-ban, koledokojejunosztómia 12,5%-ban, pankreatikojejunosztómia 1–26%-ban), vagy epecsorgás (2–8%-ban) fordulhatnak elő. A gasztrojejunosztómia szűkületét vagy ismételt ballonos tágítással, vagy átmeneti (6 hétig benntartott) fedett öntáguló enterális fémsztent behelyezésével lehet kezelni, utóbbi esetben a sztent migrációját megelőzendő a gyomor felőli oldalon a sztent rögzítését is el kell végezni. Az epevezeték vagy a pankréászvezeték anasztomózisának szűkületét ERCP kapcsán végzett ballonos tágítással, sztentbehelyezéssel lehet kezelni. A posztoperatív viszonyok miatt az anasztomózisok legjobban gyermekkolonoszkóppal érhetőek el (kellően hosszú és flexibilis eszköz), az ilyen komplex endoszkópos beavatkozások kizárólag nagy tapasztalatú centrumokban kecsegtetnek eredménnyel.

ENDOSZKÓPOS ULTRAHANGVEZÉRELT INJEKCIÓS KEZELÉS

Az elmúlt évtizedben sok kis esetszámú állat- és emberi vizsgálat történt endoszkópos ultrahangvezérelt tumorelles injekciós kezeléssel. A koncepció világos, anélkül növelni a lokális gyógyszer-koncentrációt a tumorban, hogy a szisztémás toxicitás esélyét fokozzuk. Különböző kemoterápiás szerek mellett alkoholalapú kezeléseket is vizsgáltak. Mivel ezek a betegek egyidejűleg szisztémás kezelésben is részesültek, így önmagában az injekciós kezelés hatásossága nem ítéltető meg, azonban az ideális szer megtalálása esetén a túlélés javításához a módszer hozzájárulhat.

ENDOSZKÓPOS ULTRAHANGVEZÉRELT RADIOFREKVENCIÁS TUMORKEZELÉS

A pankréászban lévő irreszekábilis szolid tumorok endoszkópos ultrahangvezérelt radiofrekvenciás roncsolása technikailag kivitelezhető, biztonságos és hatékonyan tűnő, kísérleti fázisban lévő kezelési módszer. Rövid távon a tumorméret mérséklődése, a tumormarker (CA19-9) csökkenése érhető el az esetek egy részében [23].

GYÓGYSZERKIBOCSÁTÓ EPEÚTI SZTENTKEZELÉS

A gyógyszerkibocsátó, vezetékbe helyezett sztentek kettős elméleti előnnyel bírnak. Amellett, hogy a sztentek átjárhatósági idejét növelik, a lokális gyógyszer-koncentráció növelésével a szisztémás toxicitás veszélye nélkül fejtenek ki fokozott tumorelles hatást. A biztató állatkísérletek ellenére a paklitaxelbevonatú sztentek nem növelték a túlélést a hagyományos sztentekkel összevetve, bár a sztentek átjárhatósági idejét szignifikánsan megnyújtották.

ENDOSZKÓPOS ULTRAHANGVEZÉRELT FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS – GANGLION COELIACUM BLOKÁD

A hasnyálmirigy-egyike a legfájdalmasabb rosszindulatú megbetegedéseknek, és érdekes módon a fájdalom súlyossága korrelál a betegség prognózisával. Ez vélhetően a perineurális invázióval függ össze, mely gyakran a metastázisképződés első útja a betegségben. A betegség kezelése, a radio- és kemoterápia mellékhatásai még tovább súlyosbíthatják a fájdalmat. A ganglion coeliacum blokádjá hatékony fájdalomcsillapító módszernek bizonyult [24]. A ganglion blokádjá elérhető endoszkópos ultrahangvezérelt alkoholinfiltrációval, vagy újabban az idegdúc radiofrekvenciás ablációjával. A hatékony fájdalomcsillapítás nemcsak az életminőségre hat jótékonyan, hanem az egyéves túlélést is növeli, bár a teljes túlélésre nincs hatással [25].

NEUROENDOKRIN PANKREÁSZDAGANATOK

A neuroendokrin hasnyálmirigy-daganatok számos szempontból külön entitást képeznek a pankreász rosszindulatú daganatai közt, így az endoszkópos vonatkozásokat is érdemes külön tárgyalni. Ezek a daganatok, bár jóval ritkábbak, mint az adenokarcinóma, de gyakoriságuk szignifikáns mértékben nőtt az elmúlt évtizedekben. Lassan növekednek, biológiai viselkedésük, így prognózisuk nagyságrendekkel jobb, mint a mirigyrákoke. 90%-uk ún. nem funkcionáló, vagyis nem termelnek specifikus hormonhatású anyagokat. A funkcionáló daganatok közül a gasztrínóma és az inzulinóma a leggyakoribbak.

Neuroendokrin pankreászdaganatok diagnosztikája

A pontos diagnózis és prognosztikai stratifikáció a megfelelő kezelés kiválasztásában alapvető fontosságú. A zömmel szolid pankreászdaganatok kimutatásában más képalkotó módszereknél az endoszkópos ultrahang pontosabb, főleg kisméretű tumor esetén. A 4 és 10 mm közti méretű kis daganatok felismerésében és karakterizálásában az endoszkópos ultrahang eredményessége más képalkotókkal meg sem közelíthető. Funkcionáló daganatok esetén a daganat szélének a pankreászvezeték-től való távolsága a sebészi ellátást (reszekció szükségessége, avagy enukleáció) meghatározza.

A standard endoszkópos ultrahangvizsgálat választ adhat a tumor lokalizációjára, méretére, széleire, struktúrájára, távolságára a pankreászvezeték-től és az esetleges érinvázióra is. A pankreász neuroendokrin daganatai általában echoszegény, jól határolt, kerek, érdús, homogén belső szerkezetű szolid góccok formájában találhatók meg, de cisztózus formájuk is előfordul. Mivel gyakran többszörösek, ezért alapvető fontosságú a teljes pankreász átfésülése.

A preoperatív szövettani mintavétel igen pontos citológiai/szövettani diagnózist tesz lehetővé, mely jól korrelál a sebészi specimennek Ki-67 proliferációs indexével és

tumorgradingjével [26]. Ez alapján dönthetünk a sebészi megoldás szükségessége, illetve a pusztán utánkövetési stratégia között. A kisebb átmérőjű finomtűkkel (25G, 22G) citológiai mintához juthatunk, míg a nagyobb kaliberű tűk (19G) segítségével szövettani anyaghoz. A daganatok hipervaszkuarizáltsága miatt szívás nélküli mintavételi technikával a megítélést zavaró vér mennyisége csökkenthető. Amennyiben elérhető a gyors, helyi citopatológiai kiértékelés (ROSE – rapid on-site evaluation), akkor kevés számú minta vétele is elégséges lehet. Ennek hiányában az európai irányelv a szolid pankreászszelváltozások kiértékeléséhez négyeszeri mintavételt javasol [27].

Az endoszkópos ultrahang-elasztográfia a szöveti keménység mérésével segít differenciálni a szolid pankreászszelváltozásokat. A különböző keménységű szöveteket a módszer eltérő színekkel jeleníti meg. A kisméretű, puha elváltozások esetén a rosszindulatúság nagy eséllyel kizárható, kiválaszthatók tehát azok a gyanús léziók, melyek mintavétele szükséges. Az ún. „nyíróhullám-” (shear-wave) elasztográfia kvantitatív módon tesz lehetővé mérést EUH során.

A színes-Doppler endoszkópos ultrahang a pankreász-tumorok érellátottságát jeleníti meg. A kontraszttharmonikus endoszkópos ultrahang valós időben teszi láthatóvá a mikrovaskulátúra és a pankreászparenchima perfúzióját Doppler-műtermékek nélkül, és különösen hasznos a pankreász-adenokarcinómák elkülönítésében más szolid hasnyálmirigy-elváltozásoktól. A léziók csökkent erősítése a malignitást 92–96% szenzitivitással és 82–95% pontossággal előre jelzi [28]. A fokozott erősítés vagy a környezettel megegyező mértékű erősítés erősen pankreász-adenokarcinóma fennállása ellen szól. A pankreász neuroendokrin tumorai a legtöbb esetben fokozott erősítést mutatnak. A kontraszttharmonikus endoszkópos ultrahang a tumorok agresszivitásának eldöntésében 95%-os negatív prediktív értékkel bír, így téve lehetővé nem funkcionáló, G1/G2 grade-ű pankreásztumorok esetén a sebészi műtét mellett a „wait and see”, konzervatív, hosszú távú megfigyeléses utánkövetési stratégiát. A kontraszttharmonikus endoszkópos ultrahang nem helyettesíti a szöveti mintavételt, de annak szelektívebb végzését teszi lehetővé. Az ultrahang-erősítés intenzitása időbeli függvényének elemzésével reális lehetőség a G1/G2 neuroendokrin pankreásztumorok közel 100%-os differenciálása a G3 neuroendokrin pankreászkarcinómáktól [29].

A pankreász neuroenkrin tumorainak endoszkópos kezelése

A preoperatív finomtűfesték (tattoo – szénalapú tinta) jelöléssel vagy kis sugárfogó markerek injektálásával a kisméretű vagy mélyben elhelyezkedő neuroendokrin pankreásztumorok biztonságosan, jól azonosíthatóvá tehető, lehetővé téve a szövetmegőrző műtéti technikák alkalmazását [30].

A tumorok alkoholos injektálása a tumorsejtek nekrozisát, a fehérjék denaturációját, az erek elzáródását okozza.

A sebészi beavatkozásra nem alkalmas betegek csoportjában a kis, funkcionáló G1 tumorok esetében a cél a tünetek eliminálása, míg a nem funkcionáló tumoroknál a teljes lézió ablációjára törekszünk.

A neuroendokrin pankréasztumorok radiofrekvenciás ablációját endoszkópos ultrahang során a tumorba juttatott speciális eszközzel érhetjük el. A funkcionáló tumorokban a tünetek eliminálása a cél, míg a nem funkcionálóknál a teljes abláció, így ezekben az esetekben az adverb események aránya is magasabb.

IRODALOM

1. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine plus capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, Phase 3 trial. *Lancet* 389:1011–1024, 2017
2. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 22:9694–9705, 2016
3. Loosen SH, Neumann UP, Trautwein C, et al. Current and future biomarkers for pancreatic adenocarcinoma. *Tumour Biol* 39:1010428317692231, 2017
4. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 3:105–119, 2012
5. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 142:318–321, 2012
6. Kubiliun N, Ribeiro A, Fan YS, et al. EUS-FNA with rescue fluorescence in situ hybridization (FISH) for the diagnosis of pancreatic carcinoma in patients with inconclusive on-site cytopathology results. *Gastrointest Endosc* 74:541–547, 2011
7. Zerboni G, Signoretti M, Crippa S, et al. Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatol* 19:2–9, 2019
8. Pusateri AJ, Krishna SG. Pancreatic cystic lesions: Pathogenesis and malignant potential. *Diseases* 6:50, 2018
9. Jones MJ, Buchanan AS, Neal CP, et al. Imaging of indeterminate pancreatic cystic lesions: A systematic review. *Pancreatol* 13:436–442, 2013
10. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 67:789–804, 2018
11. Napoleon B, Lemaistre AI, Pujol B, et al. In vivo characterization of pancreatic cystic lesions by needle-based confocal laserendomicroscopy (nCLE): Proposition of a comprehensive nCLE classification confirmed by an external retrospective evaluation. *Surg Endosc* 30:2603–2612, 2016
12. 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* 62:383–389, 2005
13. Khamaysi I, Abu Ammar A, Vasilyev G, et al. Differentiation of pancreatic cyst types by analysis of rheological behavior of pancreatic cyst fluid. *Sci Rep* 7:45589, 2017
14. Ribaldone DG, Bruno M, Gaia S, et al. Differential diagnosis of pancreatic cysts: A prospective study on the role of intra-cystic glucose concentration. *Dig Liver Dis* 52:1026–1032, 2020
15. Domagk D, Oppong KW, Aabakken L, et al. Performance measures for ERCP and endoscopic ultrasound: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 50:1116–1127, 2018

ÖSSZEFOGLALÁS

Az endoszkópia egyre gyarapodó fegyvertára a hasnyálmirigy-rák korai diagnózisa, pontos stagingje, a betegség és annak szövödményeinek kezelése és a posztoperatív ellátás vonatkozásában is egyre bővülő lehetőségeket nyújt. Legszélesebb körű alkalmazási területe mindmáig a betegek palliatív ellátása során van. Az endoszkópos eszköztár alkalmazása multidiszciplináris team által kidolgozott és lefektetett irányelvek mentén, az egyes betegre vonatkozó egyedi döntéseken kell alapuljon.

16. Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 81:168–176, 2015
17. Elek G, Gyökeres T, Schafer E, et al. Early diagnosis of pancreatobiliary duct malignancies by brush cytology and biopsy. *Pathol Oncol Res* 11:145–155, 2005
18. Caillol F, Borjes E, Autret A, et al. Evaluation of pCLE in the bile duct: final results of EMID study. *Surg Endosc* 29:2661–2668, 2015
19. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline – updated October 2017. *Endoscopy* 50:910–930, 2018
20. de Pastena M, Marchegiani G, Paiella S, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: An analysis of 1500 consecutive cases. *Dig Endosc* 30:777–784, 2018
21. Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 44:277–298, 2012
22. Dumonceau JM, Heresbach D, Devière J, et al. Biliary stents: models and methods for endoscopic stenting. *Endoscopy* 43:617–626, 2011
23. Wang J, Wang Y, Zhao Y, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer with low ablation power and multiple applications: a preliminary study of 11 patients. *Ann Palliat Med* 10:1842–1850, 2021
24. Lohse I, Brothers SP. Pathogenesis and treatment of pancreatic cancer related pain. *Anticancer Res* 40:1789–1796, 2020
25. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 291:1092–1099, 2004
26. Pezzilli R, Partelli S, Cannizzaro R, et al. Ki-67 prognostic and therapeutic decision driven marker for pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNNs): A systematic review. *Adv Med Sci* 61:147–153, 2016
27. Polkowski M, Jenssen CC, Kaye PV, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline–March 2017. *Endoscopy* 49:989–1006, 2017
28. Yamashita Y, Shimokawa T, Napoléon B, et al. Value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with enhancement pattern for diagnosis of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Dig Endosc* 31:125–133, 2019
29. Takada S, Kato H, Saragai Y, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound using time-intensity curve analysis predicts pathological grade of pancreatic neuroendocrine neoplasm. *J Med Ultrason* 46:449–458, 2019
30. Melita G, Pallio S, Tortora A, et al. Diagnostic and interventional role of endoscopic ultrasonography for the management of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Clin Med* 10: 2638, 2021