

Udredning, opfølgning og behandling af cyster i pancreas

Birgitte Mørch Søndergaard¹, Bojan Kovacevic¹, John Gásdal Karstensen^{1,2}, Evangelos Kalaitzakis¹, Jan Storkholm³, Carsten Palmæs Hansen³ & Peter Vilmann¹

STATUSARTIKEL

1) Gastroenheden, Afdeling for Endoskopi, Herlev Hospital
 2) Gastroenheden, Operationsafdeling, Center for Kirurgisk Forskning, Hvidovre Hospital
 3) Afdelingen for Gastrointestinal Kirurgi, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
 2019;181:V09180634

Den årlige incidens af kræft i pancreas er stigende, og denne kræftform udgør p.t. 2,6% af alle kræfttilfælde og ca. 6% af alle cancerrelaterede dødsfald i Danmark [1]. Sygdommen har en dårlig prognose med en fem-årsoverlevelse på 7% [1]. Forstadier til kræft i pancreas er pankreatisk intraepitelial neoplasie, som er mikroskopiske dysplastiske forandringer, der endnu ikke kan visualiseres med kendte billedmodaliteter [2], samt neoplastiske cystiske læsioner. På grund af øget anvendelse af CT og MR-skanninger er de tilfældige fund af pancreascyster stigende [3]. På abdominale MR-skanninger, uanset indikation, har man ved sekundær gennemgang fundet en prævalens af pancreascyster på 13,5%, hvoraf kun en tredjedel var nævnt i den primære beskrivelse [4]. En del af disse pancreascyster er benigne, mens andre opfattes som forstadier til cancer. Tidlig diagnostik af kræft i pancreas er essentiel, da færre end 25% er resektable på diagnosetidspunktet. Kirurgisk intervention kan være behæftet med betydelig morbiditet og sequelae i form af malabsorption og diabetes mellitus, hvorfor operation bør undgås ved pancreascyster, hvor risikoen for malign transformation er beskedent. Udfordringen er, at der mangler effektive diagnostiske metoder til at skelne mellem benigne og potentielt maligne cyster [5], og at der p.t. er flere guidelines med forskellige anbefalinger [3, 5-7]. Denne artikel ligger i forlængelse af en artikel i Ugeskrift for Læger om samme emne fra 2014 [8], og vi ønsker primært på baggrund af de reviderede internationale Fukuoka-guidelines fra 2017 [3] at bringe fornyet opmærksom-

hed på emnet med tilføjelse af opdateret viden samt give et praktisk bud på, hvordan man håndterer nyopdagede pancreascyster i en dansk kontekst.

TYPER AF PANCREASCYSTER

Der findes flere forskellige typer af cystiske læsioner i pancreas. I det følgende beskrives de tre hyppigste neoplastiske cyster og pseudocyster, som udgør langt hovedparten af alle cystetyper [9]. Det kliniske dilemma består grundlæggende i at skelne mukøse fra serøse cyster, idet sidstnævnte er benigne, mens de mukøse har et malignt udviklingspotentiale [6]. Intraduktale papillære mukøse neoplasier (IPMN) er epitelbeklædte [3] og typisk beliggende i caput eller corpus af pancreas. Patienterne er nogenlunde ligeligt fordelt mellem mænd og kvinder, og alderen er typisk 60-70 år på diagnosetidspunktet. Cysterne inddeles i hovedgangs-IPMN (MD-IPMN), hvis de opstår fra selve ductus pancreaticus, og sidegangs-IPMN (BD-IPMN). MD-IPMN har en betydelig højere risiko for malign transformation end BD-IPMN [10]. I flere studier af resecerede cyster har man fundet ca. 60% med *high-grade*-dysplasi (HGD) og invasivt karcinom ved MD-IPMN og ca. 30% ved BD-IPMN [3, 11] (Figur 1). En anden cystetype er de mukøse cystiske neoplasmer (MCN), som i modsætning til IPMN ikke har relation til udførselsgangene. MCN er epitelbeklædte, har et ovarielignede stroma og ses langt overvejende hos kvinder, typisk i 40-50-årsalderen. Læsionerne sidder hyppigst i corpus eller cauda af pancreas [9]. I et studie har man fundet en cancerprævalens på 17,5% efter resektion af MCN med øget risiko for invasiv vækst med stigende alder [12]. Serøse cystiske neoplasmer (SCN) hører til de nonmukøse neoplasmer og ses typisk hos kvinder (66%) i 60-70-årsalderen [9]. SCN er epitelbeklædte med forkalkninger og har oftest en bikagekonfiguration (mikrocystisk SCN) med en central ardannelse, men kan også forekomme oligocystiske og dermed billeddiagnostisk være vanskelige at adskille fra andre typer af cyster, især når de er små. De har ikke relation til udførselsgangen og findes overalt i pancreas [3]. SCN er typisk 6-10 cm i diameter, men kan variere fra 1 til 25 cm. SCN er benigne, men store cyster kan komprimere naboorganer og give tryksymptomer. Den rapporterede

HOVEDBUDSKABER

- Kræft i pancreas er en cancertype med meget dårlig femårsoverlevelse – bl.a. fordi den som oftest først opdages, når kirurgisk intervention ikke længere er en mulighed. En del pancreascancer opstår fra cystiske læsioner.
- Cyster i pancreas påvises i stigende grad pga. øget brug af billeddiagnostik. Det er væsentligt at skelne mellem forskellige typer af pancreascyster, fordi risikoen for malign progression er forskellig og således også behovet for kontrol samt kirurgisk intervention. De nyeste guidelines for udredning og behandling af pancreascyster præsenteres.
- Øget opmærksomhed på denne relativt hyppige tilstand vil forhåbentlig medføre mere ensartet udredning, kontrolforløb og behandling af pancreascyster.

incidens varierer i forskellige opgørelser og ændres formentlig løbende i takt med forbedret billeddiagnostik og øget opmærksomhed. I et koreansk studie fra 2008 [13] angav man incidensen af IPMN, MCN og SCN ud af alle pancreascyster til hhv. 41%, 25% og 15%, mens man i et review fra 2015 påviste en incidens på hhv. 50%, 25% og 16% [14]. Pseudocyster er altid benigne og forekommer som sequelae efter både akut og kronisk pankreatitis. Cystevæsken er serøs og indeholder et højt niveau af amylase. Væggen består af fibrose- og granulationsvæv og er altså ikke epitelbeklædt (deraf betegnelsen pseudocyste). Patienterne er typisk mænd i 40-50-årsalderen [3, 9]. Selvom pseudocyster er benigne, kan de give smerter, trykgener, blive inficerede eller rumpere med læk af pancreassekret til abdominalhulen [9, 15].

UDREDNING

En skelnen mellem benigne, potentielt maligne og fulminant maligne cyster er ofte vanskelig. Udredningen retter sig mod at finde højrisikokarakteristika og bekymrende karakteristika (**Tabel 1**) på baggrund af hvilke, behandlingsstrategien fastlægges (**Figur 2**) [3].

De fleste cyster findes tilfældigt på en CT, men ofte skal der udføres supplerende skanninger, for at man kan vurdere højrisikokarakteristika og bekymrende karakteristika ud fra antal, lokalisation, størrelse, konfiguration, diameteren af hovedudførselsgangen og en eventuel forbindelse mellem gangsystemet og cysten. CT har den fordel, at den er tilgængelig de fleste steder og er egnet til at se evt. forkalkninger i cysten med. En flerfaset CT øger den diagnostiske sikkerhed, idet der skannes, når der er maksimal opladning i parenkymet, hvilket gør det nemmere at visualisere evt. fokale processer. MR-skanning suppleret med MR-kolangiopankreatografi (MRCP) er CT overlegen med hensyn til visualiseringen af eventuelle septae, noduli og forbindelser til hovedudførselsgangen, hvorfor MRCP anbefales frem for CT, når den er tilgængelig [3, 16, 17].

Hvis der er tvivl om cystetypen, hvis cysterne indeholder en eller flere bekymrende karakteristika, eller hvis cysten er > 2 cm i diameter, suppleres der med endoskopisk ultralydskanning (EUL) [3]. Cysten punkteres med ultralydvejledt finnålsaspiration (EUL-FNA), og aspiratet udhentes til undersøgelse for tumormarkører og cytologi. En koncentration af karcinoembryonalt antigen i cystevæsken på > 192 ng/ml benyttes til at skelne mukøse fra serøse cyster med en moderat sensitivitet (75%) og en høj specificitet (83%) [18, 19]. Amylasekoncentrationen er mere uspecifik, men lave niveauer kan udelukke pseudocyster, da disse altid har høj koncentration af amylase, men også IPMN kan have forhøjede værdier, da de har forbindelse til gangsystemet [9, 20]. Cytologisk undersøgelse med fund af malignt transformerede celler har en specificitet på 100%,

FIGUR 1

MR-kolangiopankreatografi af en 3,68 cm stor cyste i corpus pancreatis uden sikker kommunikation til ductus pancreaticus hos en 67-årig kvinde. Der ses hverken noduli eller dilatation af gangsystemet. Yderligere undersøgelser f.eks. endoskopisk vejledt UL-skanningsmikrobiopsi er nødvendige for at skelne intraduktale papillære mukøse neoplasier fra mukøse cystiske neoplasmer.



men oftest finder man ikke materiale af denne karakter i cystevæsken, og sensitiviteten er kun ca. 30%. Fund af epitelceller med HGD har til gengæld en sensitivitet på 72% og en specificitet på 85% [21]. Forhøjede plasma-værdier af carbohydratantigen (CA)19.9 er en selvstændig prognostisk faktor for malign IPMN med en sensitivitet på 34% og en specificitet på 92%, hvorfor måling af plasma-CA19.9 indgår i udredningen af pancreascyster [3, 22].

TABEL 1

Oversigt over bekymrende karakteristika og højrisikokarakteristika [3].

Bekymrende karakteristika

Cystediameter > 30 mm
Mural nodulus < 5 mm
Ductus pancreaticus 5-9 mm
Tilvækst i cystestørrelse på > 5 mm over en 2-årsperiode
Forhøjet niveau af plasma-CA19.9: > 37 E/l
Fortykket cystevæg
Abrupt kaliberskift i ductus pancreaticus og distal pancreasatrofi
Regional lymfadenopati
Anamnese med pankreatitis

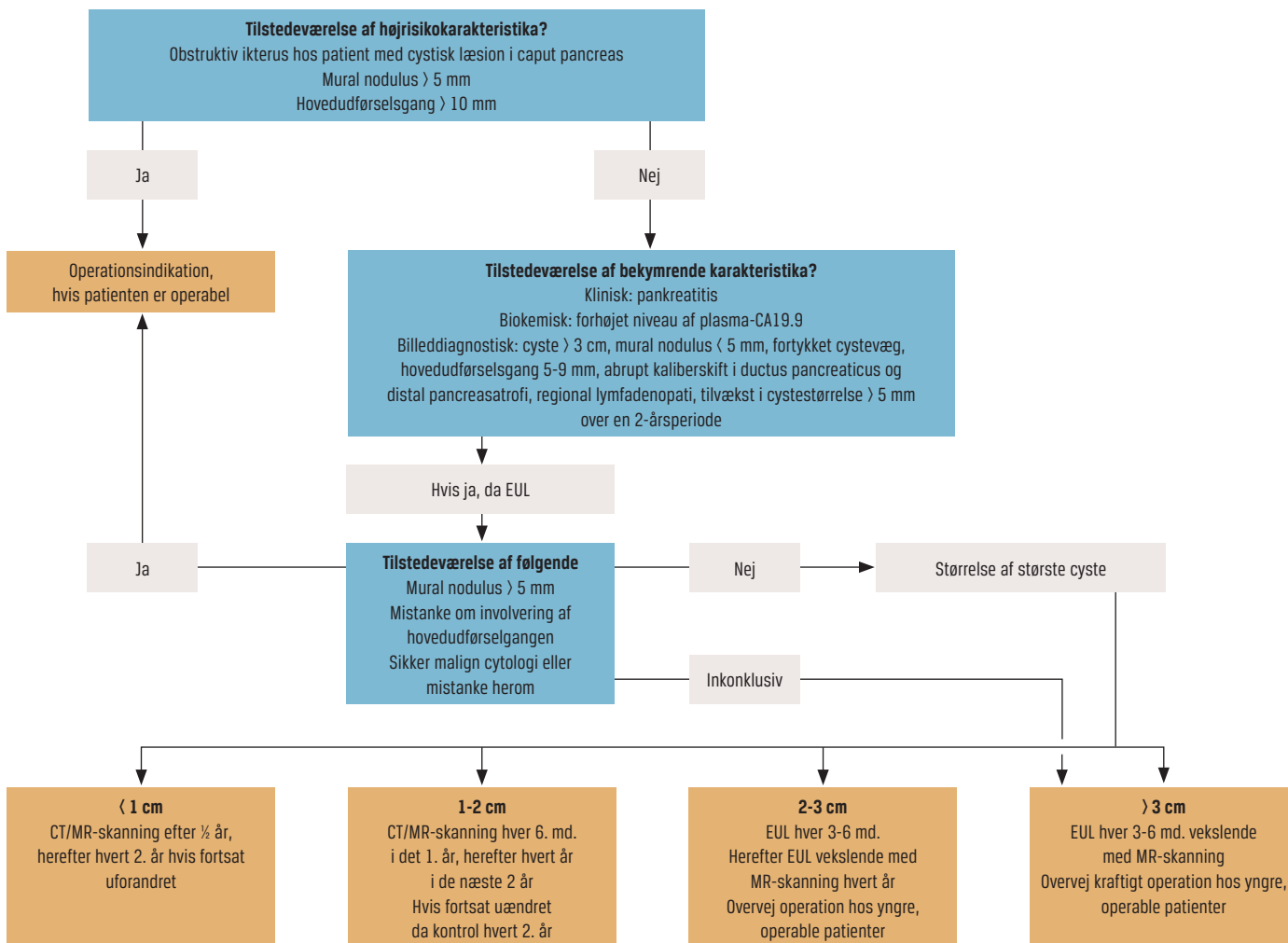
Højrisikokarakteristika

HGD-positiv cytologi
Mural nodulus ≥ 5 mm
Obstruktiv ikterus hos en patient med cyste i caput pancreatis
Ductus pancreaticus ≥ 10 mm

CA19.9 = carbohydratantigen 19.9; HGD = high-grade-dysplasi.

FIGUR 2

Udredning, behandling og kontrol af *branch-duct*-intraduktale papillære mukøse neoplasier ifølge [3].



CA19.9 = carbohydratantigen 19.9; EUL = endoskopisk ultralydskanning.

BEHANDLING

Kurativt intenderet behandling består af kirurgisk resection, enten pankreatikoduodenektomi (Whipples operation), distal pankreatektomi eller total pankreatektomi [3]. Pga. den store risiko for malignitet bør operation overvejes hos alle patienter, der har MD-IPMN [3, 5], er operable og har en forventet levetid på mere end to år. Denne strategi skal ses i lyset af tiden, det tager for en højrisiko-IPMN at udvikles til et invasivt karcinom, sammenholdt med en overlevelsestid på 6-12 måneder ved palliativ kemoterapi [23]. Ved BD-IPMN er der operationsindikation ved højrisikokarakteristika (Tabel 1), idet den sygdomsspecifikke overlevelse her er ca. 60%. Har patienten kun bekymrende karakteristika, er der en sygdomsspecifik overlevelse på 96%, og observation med tremånederskontroller anbefales ifølge den reviderede vejledning [24].

Patienter med MCN er forholdsvis unge, og resection anbefales hos alle, som tåler operation, pga. den kumulative risiko for malignitetsudvikling og for at undgå livslang billeddiagnostisk kontrol. Hvis cysten er < 4 cm, uden noduli og det drejer sig om en ældre og i øvrigt asymptomatisk patient, kan observation overvejes frem for kirurgi [6, 12].

KONTROLPROGRAM OG OPFØLGNING

Patienter med BD-IPMN tilbydes efter grundig udredning uden fund af operationsindikation et livslangt kontrolforløb som skitseret i **Figur 2** [3, 5]. Patienter, der har fået foretaget operation for enten MD- eller BD-IPMN og fortsat har en del af pancreas tilbage, skal trods operation kontrolleres livslangt, da de har risiko for recidiv og tilkomst af nye cystiske elementer. Desuden har patienter med IPMN øget risiko for ikkemu-

 **FIGUR 3**

Vores anbefalinger ved tilfældigt fund af pancreascyste.



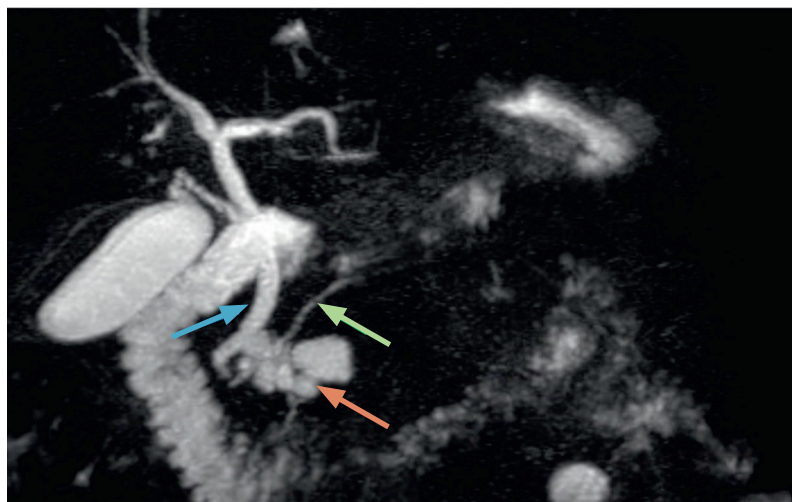
ASA = American Society of Anesthesiologists; CA19.9 = carbohydratantigen 19.9; MDT = multidisciplinært team; MRCP = MR-kolangiopankreatografi.

køs pancreascancer i form af duktalt adenokarcinom [24], hvorfor man anbefaler billeddiagnostisk undersøgelse halvårligt, hvis der er påvist HGD i resektionsranden, ved bestemte histologiske typer af IPMN eller ved positiv familiehistorie for pancreascancer. Er disse risikofaktorer ikke til stede, anbefales billeddiagnostisk undersøgelse en gang årligt [3]. Ikkeinvasiv MCN skal ikke kontrolleres [6].

DISKUSSION

Siden 2014 har forskningen rykket sig, især på biomarkørområdet, men jf. de opdaterede internationale guidelines fra 2017 mangler det afgørende gennembrud fortsat, og de eksisterende guidelines bygger primært på retrospektive studier og konsensusbeslutninger, hvor evidensniveauet er lavt. Internationalt er det aktuelle stridspunkt behandling og kontrolprogram for BD-IPMN, hvor de amerikanske vejledninger kritiseres for at afslutte kontrolforløb for hurtigt og operere for få med IPMN [3, 7]. Opdateringen af de internationale vejledninger er delvist en reaktion på det, og man anbefaler ligesom i den europæiske vejledning livslang kontrol af IPMN, så længe patienten er operabel. På Rigshospitalet har man valgt at tilbyde operation til alle operable patienter med BD-IPMN, selvom de kun har bekymrende karakteristika, og alle patienter med MD-IPMN for at undgå at overse malignitet. På baggrund af disse forskellige opfattelser af, hvordan den tilgrundliggende evidens skal udmønte sig i konkret udredning og behandling, ville en guideline tilpasset danske forhold være en stor hjælp.

For at vælge den rigtige behandling er det vores anbefaling, at man ved et tilfældigt fund af en pancreascyste vurderer den på en multidisciplinær team (MDT)-konference på et center med ekspertise i pancreaskirurgi. Forud for henvisningen skal der foretages MRCP og plasma-CA19.9 samt optages anamnese især med fokus på tidligere pankreatitissymptomer, komorbiditet og funktionsniveau for at afgøre, om patienten kan tåle kirurgisk intervention (Figur 3). På MDT-konferencen tages der så stilling til evt. videre udredning, om der er et kirurgisk tilbud, eller om patienten skal tilbydes et kontrolforløb.



MR-kolangiopankreatografi med fund af en cyste i pancreas hos en 74-årig kvinde med en tilfældigt påvist 37 mm stor sidegangs-intraduktal papillær mukøs neoplas i caput pancreatis. Ductus pancreaticus var ikke dilateret (2 mm), og der var i øvrigt ingen bekymrende karakteristika.

→ : BD-IPMN; → : ductus choledocus; → : ductus pancreaticus.

Der er brug for yderligere forskning for at øge den diagnostiske sikkerhed og studier, hvor man validerer de aktuelle guidelines. Der er igangværende forskning med henblik på at finde markører, hvormed man mere specifikt kan vurdere graden af malignitet. En kombination af biokemiske markører, DNA-mutationsanalyser og cytologi kan formentlig øge den diagnostiske sikkerhed betragteligt [25-29]. Den seneste udvikling har muliggjort udhentning af mikrobiopsier fra cystevæggen ved hjælp af EUL [28]. Her indføres en mikrobiopsitang igennem EUL-FNA-nålen, efter at cysten er punkteret, hvorefter den bruges til bioptering af cystevæggen og/eller evt. noduli. Ved denne procedure udhentes flere celler til histologisk vurdering end ved klassisk FNA-cytologi, og teknikken kan forhåbentlig forbedre klassifikationen af cyster fremover [30].

Desuden er der behov for at undersøge, hvordan man finder en optimal balance mellem risikoen for at overse malignitet i kontrolprogrammerne og den samfundsøkonomiske og patientoplevede belastning, som et livslangt kontrolprogram medfører.

SUMMARY

Birgitte Mørch Søndergaard, Bojan Kovacevic,
John Gásdal Karstensen, Evangelos Kalaitzakis, Jan Storkholm,
Carsten Palmæs Hansen & Peter Vilmann:

Diagnostic investigation, treatment and follow-up of
pancreatic cysts

Ugeskr Læger 2019;181:V09180634

Pancreatic cancer has a low five-year survival rate, which in part is due to late recognition of the disease making surgical intervention impossible. Some pancreatic cancers stem from cystic lesions. The expanded use of advanced diagnostic imaging like CT and MRI has led to an increase in incidental and potentially malignant pancreatic cysts. This review presents the newest international guidelines and gives a Danish perspective in order to increase knowledge on how to deal with incidental pancreatic cysts as regards further diagnostic investigation, treatment and follow-up.

KORRESPONDANCE: Birgitte Mørch Søndergaard.

E-mail: birgitte.moerch.sondergaard@regionh.dk

ANTAGET: 15. april 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. juni 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Pancreatic cancer treatment (PDQ): health professional version. I: PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute, US, 2002.
2. Hruban RH, Goggins M, Parsons J et al. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2969-72.
3. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017;17:738-53.
4. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2079-84.
5. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789-804.
6. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183-197.
7. Vege SS, Ziring B, Jain R et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819-22.
8. Graversen M, Mortensen MB. Diagnostik og behandling af pancreascyster. *Ugeskr Læger* 2014;176:V06140359.
9. Del Chiaro M, Haas SL, Schulick RD. Cystic tumors of the pancreas. *Springer Nature*, 2016.
10. Salvia R, Crippa S, Falconi M et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut* 2007;56:1086-90.
11. Fritz S, Klauss M, Bergmann F et al. Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless. *Ann Surg* 2012;256:313-20.
12. 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;247:571-9.
13. Yoon WJ, Lee JK, Lee KH et al. Cystic neoplasms of the exocrine pancreas: an update of a nationwide survey in Korea. *Pancreas* 2008;37:254-8.
14. Farrell JJ. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions. *Gut Liver* 2015;9:571-89.
15. Elliott DW. Pancreatic pseudocysts. *Surg Clin North Am* 1975;55:339-62.
16. Berland LL, Silverman SG, Gore RM et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010;7:754-73.
17. Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg* 2008;12:101-9.
18. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-6.
19. Thornton GD, McPhail MJW, Nayagam S et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol* 2013;13:48-57.
20. Park WGU, Mascarenhas R, Palaez-Luna M et al. Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts. *Pancreas* 2011;40:42-5.
21. Pitman MB, Genevay M, Yaeger K et al. High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than "positive" cytology. *Cancer Cytopathology* 2010;118:434-40.
22. Kim JR, Jang JY, Kang MJ et al. Clinical implication of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:699-707.
23. Chen J, Chen L, Yu J et al. Meta-analysis of current chemotherapy regimens in advanced pancreatic cancer to prolong survival and reduce treatment-associated toxicities. *Mol Med Rep* 2019;19:47789.
24. Crippa S, Bassi C, Salvia R et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut* 2017;66:495-506.
25. Bick BL, Enders FT, Levy MJ et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy* 2015;47:626-31.
26. Kadayifci A, Atar M, Wang JL et al. Value of adding GNAS testing to pancreatic cyst fluid KRAS and carcinoembryonic antigen analysis for the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Dig Endosc* 2017;29:111-7.
27. Kadayifci A, Atar M, Basar O et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy for evaluation of cystic neoplasms of the pancreas. *Dig Dis Sci* 2017;62:1346-53.
28. Jones M, Zheng Z, Wang J et al. Impact of next-generation sequencing on the clinical diagnosis of pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc* 2016;83:140-8.
29. 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.
30. Kovacevic B, Klausen P, Hasselby JP et al. A novel endoscopic ultrasound-guided through-the-needle microbiopsy procedure improves diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Endoscopy* 2018;50:1105-11.