

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Pankreas sıvısında K-ras mutasyonu olan kronik pankreatit hastalarında uzun dönem takip

Long term follow up of chronic pancreatitis patients with K ras mutation in the pancreatic juice.

Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, Egawa N, Yamaguchi T. Hepatogastroenterol 2011;58:174-6.

Kronik pankreatit olgularının %2'sinde uzun dönemde kanser gelişebilmektedir. Pankreas kanserli olguların %90'ında K-ras mutasyonu olmakta, hatta kronik pankreatit olgularında mukus hücre hiperplazi aşamasında dahi K-ras mutasyonu ortaya çıkabilmektedir. Yani K-ras mutasyonu erken tümör evresinde oluşabilmektedir. Bu çalışmada, kronik pankreatit olgularında K-ras mutasyonu varlığı ve bunun uzun dönemde pankreas kanser gelişimi için ne kadar prediktif olduğu araştırılmış. Bu amaçla 1995-2000 yıllarında Japon Pankreas Topluluğu'nun kriterlerine göre kronik pankreatit tanılı 21 olgu çalışmaya dahil edilmiş. Bu olguların 16'sında neden alkolizm, 4'ünde idiyopatik ve 1'inde koledokolitiasize bağlı papiller stenoz ile ilişkili kronik pankreatit düşünülmüş. Hastaların, tanı anında 50 ünite sekretin verildikten sonra yapılan ERCP ile alınan pankreas sıvı içeriğinde, K-ras mutasyonu ve sitolojik incelemeleri yapılmış. K-ras mutasyonu için semikantitatif analiz sonuçları 3+, 2+, 1+, +/-, - olarak puanlanmış. 21 hastanın 11'inde K-ras mutasyonu ortaya konmuş. K-ras mutasyonu varlığı ile hastaların yaş, cinsiyet durumları, hastalığın etiyojisi, kalsifikasyon varlığı ve takip süresi açısından farklılık saptanmamış. 2+ K-ras mutasyon varlığı olan 2 hastada 4.5 ve 10.8 yıl sonra pankreas kanseri ortaya konmuş. Bu olgulardan birinde yoğun sigara tüketimi varmış ve papiller stenoz ile ilişkili kronik pankreatit olduğu düşünülmüş. Olgu pankreas kanseri teşhisi konduktan 4.5 yıl sonra hayatını kaybetmiş. Diğer olguda ise yoğun olarak hem sigara hem de günde 80 gram 7 yıldan uzun süreli olarak alkol tüketimi mevcut imiş. Bu olgu da kemoterapi ile 2 yıldan uzun süreli yaşamış ve hayatını kaybetmiş.

YORUM

'Kronik pankreatit pankreas kanseri için bir risk faktörüdür' sorusu halen tartışılmaktadır. Literatüre bakıldığında bu yönde destekleyici veriler vardır; 2015 kronik pankreatit olgusunda yapılan bir çalışmada 10 yıllık takipte %1.8 olguda, 20 yıllık takipte ise %4 oranında kronik

pankreatitin etiyojisinden bağımsız olarak pankreas kanseri geliştiği ortaya konmuştur (Lowensfels AB, et al. Am J Gastroenterol 1994). Sonuç itibari ile kronik pankreatit pankreas kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilmekle beraber, alkolik ve idiyopatik olguların bu açıdan taşıdığı risk düşüktür. Bu nedenle bu popülasyonun hakikaten belli bir sıklıkla taranmasının gerekliliği oldukça şüphelidir. Kronik pankreatitin seyri sırasında ancak yıllar içinde pankreas kanseri geliştiği için, yüksek riskli (özellikle herediter ve tropikal pankreatit varlığı veya kistik fibrozis zemini olan) olguların bir şekilde saptanması ve bu olgularda daha yakın takip uygulaması akla uygun bir yaklaşım şeklidir. Ancak, bu olguların nasıl takip edilmesi gerektiği halen netleşmemiştir. Bu konuda en fazla moleküler göstergeler üzerinde durulmaktadır. Bunlarda en önemlisi de K-ras mutasyonudur. Biliyoruz ki K-ras mutasyonu pankreas kanseri olgularının %80-90'ında gelişmektedir. En sık k-ras mutasyonu olan kanser tipi pankreas orjinlidir. Bazı çalışmalarda pankreatik sıvıda K-ras mutasyonu gösterilen olgularda (4/44 olgu) 12-63 ay içinde pankreas kanseri gelişirken (Arvanitakis M, et al. Endoscopy 2004), K-ras mutasyonu olmayan 68 olguda hiçbirinin aynı süre içinde kanser geliştirmedeği raporlanmıştır. Başka bir çalışmada K-ras mutasyonu olmasına rağmen 78 ay içinde kanser gelişmeyen olgular bildirilmiştir (Furuya N, et al. Gastroenterology 1997).

Diğer tarama yöntemlerinden biri olan endosonografi ile pankreas doku örnekleme hem invazif bir yöntemdir, hem de kronik pankreatit zemininde bu işlemin güvenilir sonuç vermesi oldukça zordur. Kronik pankreatit olgularında PET CT'nin %91 ve %87 sensitivite ve spesifisite ile kanser varlığını ortaya koyduğu raporlanmakla beraber (Von KouwenMC, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005) günlük pratiğimizde bu olgularda PET CT'nin kanser ve inflamasyon ayırımının iyi olmadığını biliyoruz.

Bu çalışmada K-ras mutasyonu olan 11 olgunun takip edildiği ve 2 olguda pankreas kanseri geliştiği ifade edil-

İletişim: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye • Tel: + 90 372 261 01 69
Faks: + 90 372 261 01 55 • E-mail: yucel_u@yahoo.com

Geliş Tarihi: 03.10.2011 • Kabul Tarihi: 06.10.2011

mehtedir. Ancak diğer 10 olguda nasıl bir takip yapıldığı, veya bu olguların herhangi birinde daha sonra kanser gelişip gelişmediği raporlanmamıştır. Diğer önemli bir nokta ise K-ras mutasyonu olan olgularda kanser tarama programının nasıl yapıldığı da ifade edilmemiştir. Ayrıca, pankreas kanseri gelişen olgulardan birinde papiller stenozaya bağlı kronik pankreatit geliştiği yazılmıştır. Bu olguda kronik pankreatitin nedeni olarak bir çeşit obstrüktif pankreatit olduğu ifade edilmekle beraber, bu açıklamanın kesin ve yeterli olmadığı anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak, kronik pankreatit tanılı olguların pankreas kanseri için risk taşıdığını kabul etmekle beraber bu riskin etiyojoloji ile ilişkili bir ölçüsü olduğu bilinmektedir. Risk faktörü yüksek gruplarda K-ras mutasyon analizi gibi göstergeler, endosonografik örnekleme ve belki PET CT gibi yöntemlerin kullanılmasının maliyet etkinliği bilinmemekle beraber, bazı ipuçları verebilmesi söz konusudur. K-ras mutasyonu gibi moleküler analizlerin pankreas sıvısında olduğu gibi, duodenal içerikte veya pankreas örnekleme dokusunda da tayin edebileceğimizi hatırlatmak isteriz.

Yücel ÜSTÜNDAĞ¹, Erkan PARLAK²

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniđi, Ankara