

Biomarkerek és genetikai markerek a pancreas cisztás lézióinak diagnosztikájában

Doktori értekezés

Dr Gyimesi György

Operatív Orvostudományi Tagozat

Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr Hritz István, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr Dezsőfi-Gottl Antal, Ph.D., egyetemi docens

Dr Gyökeres Tibor, Ph.D., címzetes egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Molnár Béla, Ph.D., MSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Kaposi Novák Pál, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2026

1. Bevezetés

A pancreas cisztás lézióinak (PCL) differenciáldiagnosztikája jelentős klinikai kihívást jelent napjainkban, és ez várhatóan a közeljövőben sem fog érdemben változni. A képalkotó vizsgálatok egyre elterjedtebb és gyakoribb alkalmazása a véletlenszerűen felfedezett pancreasciszták számának növekedéséhez vezetett. Mivel ezen elváltozások malignus potenciálja heterogén, ebben a vonatkozásban a pontos kockázatbecslés - a követést, vagy sebészi eltávolítást igénylő léziók azonosítása - kiemelt jelentőségű. Definitív diagnózishoz csak posztoperatív szövettan, illetve adenokarcinómát, vagy neuroendokrin tumort igazoló citológia segítségével juthatunk. Jelenleg nem áll rendelkezésre egyéb olyan specifikus diagnosztikus módszer, vagy módszerek kombinációja, amely lehetővé tenné a ciszták összes altípusának megbízható elkülönítését. Az akcidentálisan felfedezett, tüneteket nem okozó hasnyálmirigyciszták nagy többsége jóindulatú, a malignizálódás rizikója alacsony. Egyrésről azonban a malignus potenciál alulbecslése a pancreaskarcinóma késői felismeréséhez vezethet; másrésről viszont, a rizikó túlbecslése felesleges, költséges szűrő jellegű vizsgálatokat, illetve indokolatlan sebészeti beavatkozásokat eredményez, ami pedig a morbiditás és a mortalitás növekedését okozza.

A nemzetközi ajánlások első lépésként a mucinózus, illetve nem mucinózus ciszták elkülönítését, második lépésként a mucinózus léziók alacsony, illetve magas kockázatú besorolását javasolják. A mucinózus elváltozások malignizálódhatnak, ezért azonosításuk kulcsfontosságú, továbbá hosszú távú követésük, vagy rizikófaktorok fennállásától függően sebészi eltávolításuk szükséges. A rutinszerű klinikai kivizsgálás része az anamnéziszfelvétel (különös tekintettel a korábban lezajlott akut pankreatitisre vagy ismert krónikus pankreatitisre), a keresztmetszeti képalkotás (Computertomographia - CT, Mágneses Rezonancia Vizsgálat/Mágneses Rezonancia Cholangiopancreatographia - MRI/MRCP), valamint az endoszkópos ultrahang alkalmazása, adott esetben finomtű-aspirációval (EUH-FNA) és a cisztafolyadék elemzésével kiegészítve. Ismeretlen etiológiájú léziók esetén az MRI/MRCP az elsőként választandó modalitás, a ciszta pontos diagnózisa ezzel azonban sokszor nem állapítható meg. Az endoszkópos ultrahang (EUH) nagy előnye, hogy segítségével finomtűaspiráció (FNA) végezhető, ami lehetővé teszi a cisztafluidum citológiai, laboranalitikai és genetikai vizsgálatát. Amennyiben az EUH vezérelt mintavételtől a kezelési/követési stratégia megváltozása várható, a nemzetközi ajánlások standardként a minta citológiai vizsgálatát, a fluidum amiláz és carcinoembryonális antigén (CEA) szintjének mérését javasolják.

Az utóbbi években, az irodalmi adatok alapján az intracisztikus glükóz értékes biomarkerré vált a mucinózus és nem mucinózus pancreasciszták elkülönítésében. A mucinózus léziókat típusosan alacsony glükóz koncentráció (<50 mg/dL vagy 2.8 mmol/l) jellemzi, ami a neoplasztikus ciszta epithel fokozott glükózfelhasználásával magyarázható. A glükóz szint mérése csak minimális mennyiségű cisztafluidumot igényel (<0.002 mL), olcsó, könnyen

elérhető módszer, továbbá glucometer segítségével akár a betegágy mellett is elvégezhető, lehetőséget nyújtva ezzel az azonnali klinikai döntésekhez.

A cisztafluidumból történő DNS izolálás és annak elemzése jelentősen kiterjesztette a pancreasciszták diagnosztikájának lehetőségeit. Bizonyos mutációk jelenlétének igazolása segítheti a léziók specifikációját, különösen, ha a képalkotók, a citológia, vagy a biomarkerek eredményei nem egyértelműek, vagy ha csak limitált volumenű folyadék áll rendelkezésre (<0.5 mL). Bizonyos genetikai mutációk hasznosak lehetnek a mucinózus cysták azonosításában, mások pedig high grade diszplázia vagy adenokarcinóma jelenlétére utalhatnak.

A RAS onkogén család, amely magába foglalja a KRAS, HRAS és NRAS géneket, a humán malignómák leggyakrabban mutált onkogénjeit képviseli. A KRAS (Kirsten rat sarcoma vírus onkogén) a hasnyálmirigy tumorgenezisben részt vevő gén, amelynek leginkább a 12-es, a 13-as és a 61-es kodonja érintett, és amelynek mutációja proliferatív és anti-apoptotikus szignalizációt indukál. A KRAS mutációk jellemzőek több hámsejt eredetű malignómára, így előfordul colorectalis, tüdő, epeúti és hasnyálmirigy adenokarcinómákban. A hasnyálmirigy cisztafluidumból nyert minta KRAS mutációanalízisét számos tanulmányban vizsgálták, a mucinózus ciszták azonosításában ígéretes eredményekkel.

A GNAS (Guanine nucleotide-binding protein alpha subunit) gén a stimulátoros G-fehérje α alegységét kódolja. A szomatikus mutációk aktiválása a ciklikus AMP fokozott jelátvitelét eredményezi, ami a sejtprolifерáció felgyorsulásához vezet. Ilyen mutációkat endokrin neopláziákban, fibrózus diszpláziában és McCune-Albright szindrómában azonosítottak. Bízható eredményeket közöltek továbbá a hasnyálmirigy ciszták fluidumából kimutatott GNAS mutációkkal kapcsolatban is.

2. Célikéntezések

2.1 Az intracisztikus carcinoembryonális antigén (CEA) és glükóz diagnosztikus értékének összehasonlítása a mucinózus és nem-mucinózus pancreasciszták elkülönítésében

- Az intracisztikus CEA és glükóz szenzitivitásának, specificitásának, pozitív és negatív prediktív értékének meghatározása a mucinózus és nem-mucinózus ciszták elkülönítésében.
- Az intracisztikus glükóz, mint biomarker klinikai hasznosságának megítélése a mucinózus pancreasciszták azonosításában.

2.2 A KRAS és GNAS mutációanalízis klinikai előnyei a morfológia és a konvencionális cisztafluidum vizsgálat kiegészítéseként alkalmazva a pancreasciszták elkülönítésében

- A KRAS és a GNAS mutációanalízis szenzitivitásának, specificitásának, pozitív és negatív prediktív értékének meghatározása a mucinózus pancreasléziók azonosításában.

- A genetikai analízis és a konvencionális diagnosztikai paraméterek (ciszta morfológia, a ciszta fluidum viszkozitása, intracisztikus CEA és glükóz szintek) diagnosztikai értékének összehasonlítása.

3. Módszerek

Két prospektív vizsgálatot végeztünk a Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikáján a biomarkerek, illetve a genetikai markerek diagnosztikus értékének meghatározására a pancreas cisztikus lézióinak vonatkozásában. Az első tanulmányban, amely 2020 szeptembere és 2023 decembere között zajlott, az intracisztikus glükóz és a carcinoembryonális antigén (CEA) diagnosztikus értékét vizsgáltuk a mucinózus és nem-mucinózus ciszták elkülönítésében. A második vizsgálatban, amelyet 2022 áprilisa és 2025 júliusa között végeztünk, az intracisztikus KRAS és GNAS mutációanalízis klinikai hasznosságát hasonlítottuk össze a ciszta morfológia és a hagyományos cisztafluidum analízis kombinációjával.

3.1. Beválasztási és kizárási kritériumok

Olyan 18 év feletti betegek kerültek beválasztásra, akiknél a cisztikus pancreaslézió etiológiája ismeretlen volt és az EUH-FNA során nyert cisztafluidum analízise várhatóan befolyásolta a klinikai döntéshozatalt, különös tekintettel a mucinózus és a nem-mucinózus eredet elkülönítésére és a high grade displázia vagy malignitás azonosítására. A biomarkerekkel kapcsolatos tanulmányban csak olyan léziók kerültek értékelésre, amelyek esetén mind a CEA, mind a glükóz mérése sikeres volt. A minimális cisztaátmérő a biomarker tanulmány esetén 15 mm volt, a genetikai vizsgálatban nem határoztunk meg minimum átmérőt. A kizárási kritériumok mindkét tanulmány esetén az endoszkópiával, vagy az FNA-val kapcsolatos kontraindikációk, valamint a lézió feltételezett diagnózisát illetően a résztvevő expertek között fennálló konszenzus hiánya voltak.

3.2. Diagnosztikus stratégia

A cisztikus léziók feltételezett diagnózisát retrospektív módon, három tapasztalt gasztroenterológus határozta meg klinikai, képalkotó, citológiai és biokémiai eredmények alapján, amennyiben nem állt rendelkezésre definitív citológiai eredmény (adenokarcinóma vagy neuroendokrin tumor), vagy posztoperatív igazoló szövettan. Az első vizsgálatban a részt vevő expertek a diagnózis felállításakor nem ismerték a glükóz mérések eredményeit, a második vizsgálatban pedig a KRAS/GNAS analízis eredményeit. Minden endoszkópos ultrahangvizsgálatot két, pancreas endoszonográfiában kiemelten gyakorlott endoszkópos végzett, UCT-180 lineáris echoendoszkóp, EU-ME2 Premium ultrahang processzor (Olympus GmbH, Hamburg, Germany) segítségével. Az EUH vizsgálat során dokumentáltuk a ciszták számát, méretét, elhelyezkedését a hasnyálmirigyen belül, a ciszta kontúrját, lobuláltságát, falvastagságát, szeptumok, fali nodulusok, szolid komponensek jelenlétét, továbbá a pancreas vezetékrendszerével való kommunikációt, a Wirsung vezeték tágasságát és a vizualizálható patológiás nyirokcsomókat. A finomtű aspirációhoz 19-, 22-, vagy 25-gauge átmérőjű Ehotip Ultra (Cook Medical, USA), néhány válogatott esetben Areus és Trident (Micro-Tech, China) tűket használtunk. Az aspirációt 10 ml-es fecskendő és vákuum alkalmazásával végeztük. A

beavatkozással kapcsolatos szövődményt egyik kohorszban sem észleltünk. Minden beteg esetében történt kontrasztanyagot multidetektor CT (MDCT) vizsgálat és/vagy mágneses rezonancia vizsgálat MR cholangiopancreatográfiával kiegészítve (MRI/MRCP) az EUH-FNA-t megelőzően. A keresztmetszeti képalkotók eredményeinek értékelési szempontjai megegyeztek az endoszkópos ultrahang estén használt morfológiai kritériumokkal. A vizsgálatok képeit tapasztalt radiológusok és gasztroenterológusok egymástól függetlenül értékelték, a premalignus vagy malignitásra gyanús léziók multidiszciplináris pancreas munkacsoport megbeszélés keretében is megvitatásra kerültek.

3.3. A cisztafluidum vizsgálata

A cisztafluidum vizsgálat első lépése az úgynevezett húr-jel értékelése volt, ami a folyadék viszkozitásáról nyújt információt. Meghatározása a mutatóujj és a hüvelykujj közé cseppentett aspirált folyadékcsepp lassú széthúzásával, és a maximális folyadékhúr hosszának mérésével történt. Az első vizsgálatban 3-4 mm-es, a második vizsgálatban 5 mm-es, az elszakadás előtt minimum 1 másodpercig fennálló húr hosszt tekintettünk pozitív húr-jelnek. A citológiai értékelést levegőn szárított, hematoxin-eozin és Papanicolaou-festésen átesett keneteken végeztük. Az értékelés fő szempontjai a malignus, vagy atípiát mutató sejtek, mucin-termelő hámsejtek, glikogénben gazdag sejtek, gyulladásos sejtek, illetve az extracelluláris mucin jelenléte voltak. A fluidum CEA szintjének mérése ELISA módszerrel történt, míg a glükóz koncentráció spektrofotometriás eljárással került meghatározásra. CEA határértékeként a >192 ng/ml, a glükóz határértékeként a <50 mg/dL (2.8 mmol/l), standardként elfogadott koncentrációkat alkalmaztunk a mucinózus ciszták azonosítására. Az amiláz-szint esetében a 250 U/l érték alatt tekintettük a pseudocysta, mint diagnózis lehetőségét kizártnak.

A második tanulmányban, a genetikai analízist minimálisan 0.5 ml cisztafluidumból végeztük. A DNS-t a HighPur PCR Template Kit (Roche) segítségével vontuk ki. A KRAS gén 2-es exonját (NM_004985.5) és a GNAS gén 8-as exonját (ENST00000371085.8) intronspecifikus primerekkel amplifikáltuk. A kétirányú Sanger-szekvenálást a BigDye® Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit alkalmazásával végeztük. A szekvenálási termékek tisztítása BigDye® XTerminator™ kittel, az analízis pedig SeqStudio Genetic Analyzer készüléken (Thermo Fisher Scientific) történt. A vizsgálat első fázisában kizárólag a KRAS gén mutációinak elemzésére került sor, míg a kombinált KRAS- és GNAS-vizsgálatot a későbbi szakaszban vezettük be. A molekuláris eredményeket molekuláris patológus értékelte a klinikai, képalkotó, citológiai és biokémiai adatoktól függetlenül.

3.4. Követési idő

A biomarkerekkel kapcsolatos tanulmányban az átlagos követési idő 921 nap, a genetikai markerek vizsgálatánál pedig a medián követési idő 252 nap volt. A követés során a klinikai státuszt, a labor- és a képalkotó vizsgálatok eredményeit értékeltük.

4. Eredmények

4.1. Az intracisztikus carcinoembryonális antigén (CEA) és glükóz diagnosztikus értékének összehasonlítása a mucinózus és nem-mucinózus pancreasciszták elkülönítésében

Összesen 97 betegtől nyertük cisztafluidumot, melyekből citológiai vizsgálat, amiláz-, CEA és glükózsztint mérés történt. Hat esetet kizártunk a végső elemzésből: négyet egyértelmű fertőzésre utaló citológiai és/vagy mikrobiológiai jellemzők, kettőt pedig makroszkóposan észlelt bevérzés miatt, mivel ezek az állapotok a glükóz- és CEA szint mérések megbízhatóságát csökkentik. Így összesen 91 beteg került a végső vizsgálati populációba. A betegek közül 28 (30.8%) férfi és 63 (69.2%) nő volt. A mucinózus lézióval rendelkező betegek szignifikánsan idősebbek voltak, mint a nem-mucinózus cisztákkal rendelkezők (medián életkor: 72.4 [IQR: 65.95-76.58] vs. 56.4 [IQR: 42.6-71.2] $p < 0.0001$). Az endoszkópos ultrahangvizsgálattal mért medián cisztaméret a mucinózus csoportban 28 mm, míg a nem-mucinózus csoportban 38 mm volt. Morfológia alapján 43 ciszta unilokuláris, 48 multilokuláris volt. Anatómiai elhelyezkedés szerint 28 elváltozás a processus uncinatusban vagy a pancreas fejben, 59 a pancreas testben és 4 a farokban helyezkedett el. A részletes demográfiai és morfológiai jellemzőket az 1. táblázat foglalja össze

1. Táblázat. Demográfiai adatok és a ciszták morfológiai jellemzői

Paraméter	Mucinózus	Nem-mucinózus	p-érték
Férfi, n (%)	18 (35)	10 (26)	
Nő, n (%)	34 (65)	29 (74)	
Életkor, medián (IQR)	72.4 (65.95-76.58)	56.4 (42.6-71.2)	<0.0001
Ciszta jellemző	Mucinózus	Nem-mucinózus	p-érték
A legnagyobb ciszta elhelyezkedése n _i (%)			
Proc. uncinatus	3 (6)	0(0)	
Pancreas fej	12(23)	13(33)	
Pancreas Genu	8(15)	8(21)	
Pancreas test	16 (30)	14 (36)	
Pancreas test-farok határ	11 (21)	2 (5)	
Pancreas farok	2 (4)	2 (5)	
Legnagyobb ciszta átmérője (mm)	28 (24–32)	38 (25–41)	0.054
Unilokuláris, n (%)	24 (46)	19 (49)	
Multilokuláris, n (%)	28 (54)	20 (51)	

A diagnózist 13 beteg esetében (14.3%) posztoperatív hisztopatológiai vizsgálat, további 5 esetben (5.5%) pedig definitív citológiai eredmény adta. A többi esetben a referencia-diagnózis a keresztmetszeti képalkotó és EUS-morfológia, húr-jel vizsgálat, a citológiai jellemzők, valamint a klinikai követés együttes értékelésén alapult. Összesen 52 cystát soroltunk a mucinózus csoportba, ezen belül 33 intraductalis papillaris mucinosus neoplasiát (IPMN), 12 mucinosus cysticus neoplasiát (MCN) és 7 pancreas adenocarcinomát azonosítottunk. A fennmaradó 39 elváltozás nem-mucinózusnak bizonyult: 21 pseudocysta, 16 serosus cysticus

neoplasia (SCN), egy neuroendokrin tumor és egy lymphoepitheliális ciszta. A referencia-standardokat és a ciszták diagnózisát a 2. és 3. táblázat mutatja be.

2. Táblázat Referencia standardok.

	Mucinózus	Nem mucinózus
A diagnózis alapja	Ciszták száma (%)	Ciszták száma (%)
Követés, képalkotók	37 (71)	36 (92)
Posztoperatív hisztológia	12 (23)	1 (3)
EUS vezérelt FNA – definitív citológia	3(6)	2 (5)

3. Táblázat Cisztatípusok.

Diagnózis	Mucinózus n (%)	Nem mucinózus n (%)
IPMN	33 (63.5)	—
MCN	12 (23)	—
Adenokarcinóma	7 (13.5)	—
Serosus cysticus neoplasia	—	16 (41)
Pseudocysta	—	21 (54)
Neuroendokrin tumor	—	1 (2.5)
Lymphoepitheliális ciszta	—	1 (2.5)

A medián intracisztikus CEA-koncentráció a mucinózus cisztákban 449.5 ng/ml, míg a nem mucinózus cisztákban 3 ng/ml volt ($p < 0,0001$). A medián glükózszt szint szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a mucinózus elváltozásokban (8.1 mg/dl), mint a nem mucinózus cisztákban (100.9 mg/dl; $p < 0,0001$).

A 192 ng/ml-es határértéket alkalmazva emelkedett CEA-szintet 52 mucinózus cisztából 36 esetben észleltünk, ami 69.2%-os szenzitivitásnak felel meg a mucinózus léziók azonosításában. Az 50 mg/dl (2.8 mmol/l) alatti intracisztikus glükózkoncentráció 52 mucinózus cisztából 50 esetben volt kimutatható, ami 96,2%-os szenzitivitást eredményezett. A CEA 100%-os specificitást mutatott, míg a glükóz specificitása 79.5%-nak adódott. A két biomarker kombinált alkalmazásával (CEA >192 ng/ml és/vagy glükóz <50 mg/dl) a szenzitivitás 100%-ra emelkedett, ugyanakkor a specificitás a CEA önálló alkalmazásához képest alacsonyabbnak bizonyult (79.5% vs. 100%). A diagnosztikus teljesítménymutatókat a 4. táblázat foglalja össze.

4. Táblázat. Diagnosztikus teljesítmény

Paraméter	CEA	Glükóz	CEA + Glükóz
Szenzitivitás	69.2%	96.2%	100%
Specificitás	100%	79.5%	79.5%
PPV	100%	86.2%	86.7%
NPV	70.9%	93.9%	100%

4.2. A KRAS és a GNAS mutáció analízis klinikai előnyei a morfológia és a konvencionális cisztafluidum vizsgálat kiegészítéseként alkalmazva a pancreasciszták elkülönítésében

A vizsgálati kohorsz 47 beteget foglalt magában (15 férfi és 32 nő), akiknél a pancreas cisztózus elváltozásainak széles spektruma volt megfigyelhető. Harminchárom léziót (70.2%) soroltunk a mucinózus csoportba, ezen belül 24 intraductalis papillaris mucinosus neoplasiát (IPMN), öt mucinosus cysticus neoplasiát (MCN) és négy, cystosus degenerációt mutató pancreas adenocarcinomát azonosítottunk. Tizennégy ciszta (29.8%) nem mucinózus eredetű volt, amelyek közé öt pseudocysta vagy walled-off necrosis (WON), nyolc serosus cysticus neoplasia (SCN) és egy cysticus neuroendokrin tumor (cNET) tartozott. Huszonhat ciszta unilokuláris, míg huszonegy multilokuláris volt. A legnagyobb cisztaátmérő mediánja 35.5 mm-nek adódott (IQR: 25.0–48.5 mm). A demográfiai és morfológiai jellemzőket a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat. A betegek és a ciszták jellemzői

Paraméter	Összes (n=47)	Mucinózus (n=33)	Nem mucinózus (n=14)	p-érték
Nem – Férfi, n (%)	15 (31.9%)	13 (39.4%)	2 (14.3%)	0.17
Nem – Nő, n (%)	32 (68.1%)	20 (60.6%)	12 (85.7%)	
Kor, átlag ($\pm$ SD) (évek)	65.8 $\pm$ 14.8	68.7 $\pm$ 14.7	58.9 $\pm$ 13.1	0.04
Lokalizáció				
Processus uncinatus	1 (2.1%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	
Pancreas fej	20 (42.6%)	13 (39.4%)	7 (50.0%)	
Pancreas genu	7 (14.9%)	4 (12.1%)	3 (21.4%)	
Pancreas test	14 (29.8%)	11 (33.3%)	3 (21.4%)	
Pancreas test-farok határ	2 (4.3%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	
Pancreas farok	3 (6.4%)	2 (6.1%)	1 (7.1%)	
Legnagyobb ciszta átmérő, medián (IQR), mm	35.5 (25.0–48.5)	32.0 (25.0–41.0)	47.5 (24.0–67.0)	0.11
Unilokuláris ciszta, n (%)	26 (55.3%)	18 (54.5%)	8 (57.1%)	
Multilokuláris ciszta, n (%)	21 (44.7%)	15 (45.5%)	6 (42.9%)	

Posztoperatív szövettan négy beteg esetében (8.5%) állt rendelkezésre: egy high grade diszpláziát mutató pancreas intraepithelialis neoplasiát (panIN), egy low grade diszpláziát és egy high grade diszpláziát mutató IPMN-t, és egy mucinosus cystadenomát (MCN) azonosítottunk. Definitív citológiai diagnózis további öt esetben (10.6%) született, négy adenokarcinómát és egy cysticus neuroendokrin tumort (cNET) igazolva; ezek a daganatok részben irreszekábilisak voltak, az esetek másik részében a betegek a műtétet elutasították.

A fennmaradó 38 cystát (80.9%) egy összetett referencia-standard alapján soroltuk be, amely a keresztmetszeti képalkotók eredményeit, az EUS-morfológiát, a citológiát, a húr-jel vizsgálatot, valamint az intracisztikus CEA és glükózsinteket foglalta magában.

Citológiai mintát 45 cisztából (95.7%) nyertünk; a minták minősége 48.8%-ban megfelelőnek, 37.7%-ban szuboptimálisnak, míg 13.3%-ban nem megfelelőnek bizonyult. Az intracisztikus CEA és glükózkonzentrációk 36 (76.6%), illetve 37 (78.7%) beteg esetében álltak rendelkezésre. Nyolc esetben a biomarkerek meghatározását szándékosan elhagytuk, mivel a képalkotó vizsgálatok IPMN-re vagy cisztikus degenerációt mutató adenokarcinómára utaltak, további három esetben pedig a CEA-meghatározás technikai okok miatt nem volt kivitelezhető.

A KRAS mutációanalízist mind a 47 betegnél sikeresen elvégeztük, míg a GNAS vizsgálat 28 esetben történt. KRAS-mutációt 33 mucinózus cisztából 14-ben észleltünk, ami 42.4%-os szenzitivitásnak felel meg (95%-os CI: 27.2–59.2), míg a nem-mucinózus elváltozások közül csupán egy esetben volt kimutatható KRAS-mutáció, így a specificitás 92.9%-nak adódott (95%-os CI: 68.5–99.6). GNAS-mutációt a vizsgált 23 mucinózus ciszta közül 10-ben találtunk (szenzitivitás: 43.5%, 95%-os CI: 25.6–63.2), míg a nem mucinózus elváltozások egyikében sem, ami 100%-os specificitást eredményezett (95%-os CI: 56.6–100). A mutációanalízisek részletes eredményeit a 7. táblázat, a hozzájuk tartozó diagnosztikus teljesítménymutatókat pedig a 8. táblázat foglalja össze.

7. Táblázat Eredmények

Ciszta típus	Összes	Mucinózus	Nem mucinózus
KRAS			
vad típus	32 (68.1%)	19 (57.6%)	13 (92.9%)
mutáns	15 (31.9%)	14 (42.4%)	1 (7.1%)
GNAS			
vad típus	18 (38.3%)	13 (39.4%)	5 (35.7%)
mutáns	10 (21.3%)	10 (30.3%)	0 (0.0%)
nem vizsgált	19 (40.4%)	10 (30.3%)	9 (64.3%)

8. Táblázat Eredmények

KRAS	Érték	(95% CI)
Szenzitivitás	0.4242	0.2724 - 0.5919
Specificitás	0.9286	0.6853 - 0.9963
Pozitív prediktív érték	0.9333	0.7018 - 0.9966
Negatív prediktív érték	0.4063	0.2552 - 0.5774
GNAS	érték	(95% CI)
Szenzitivitás	0.4348	0.2563 - 0.6319
Specificitás	1.0	0.5655 - 1.000
Pozitív prediktív érték	1.0	0.7225 - 1.000
Negatív prediktív érték	0.2778	0.1250 - 0.5087

A szövettanilag vagy citológiaiilag igazolt high-grade diszpláziát vagy invazív karcinómát mutató hat mucinózus elváltozás közül öt esetben (83.3%) volt kimutatható KRAS-mutáció. GNAS analízist ebben a betegcsoportban öt esetben végeztünk, mutációt két betegnél (40%) észleltünk. Az egyetlen cisztózus neuroendokrin tumorban sem KRAS-, sem GNAS-eltérés nem volt azonosítható.

A klinikai jelentőséget tekintve a molekuláris vizsgálatok több esetben is befolyásolták a betegellátási stratégiát. Egy betegnél a konvencionális diagnosztikai módszerek eredményei alapján nem mucinózus etiológiájú léziót valószínűsítettünk, azonban a KRAS-mutáció kimutatása mucinózus eredet gyanúját vetette fel, amely alapján szorosabb utánpótlást végeztünk, morfológiai progresszió esetén ismételt EUS-FNA-t terveztünk. További két beteg esetében, akiknél a CEA-meghatározás technikailag nem volt kivitelezhető, az onkogén mutációk jelenléte a mucinózus ciszta diagnózisát támogatta. Ezekben az esetekben a molekuláris genetikai eredmények kiegészítették az egyéb diagnosztikus jellemzőket – mint a ciszta morfológiája, a húr-jel és a citológia – jól szemléltetve a KRAS/GNAS-analízis hozzáadott értékét a multimodális diagnosztikai megközelítés részeként.

5. Megbeszélés

5.1. Az intracisztikus carcinoembryonális antigén (CEA) és glükóz diagnosztikus értékének összehasonlítása a mucinózus és nem-mucinózus pancreasciszták elkülönítésében

Az elmúlt több mint egy évtized során felhalmozódott bizonyítékok ellenére az intracisztikus glükóz meghatározása még nem került be standard ajánlasként a nemzetközi irányelvekbe. A CEA-hoz képest a glükóz mérésének több módszertani előnye is van: míg a CEA-vizsgálat elsősorban szérumba validált és a cisztafolyadékban jelentős laboratóriumok közötti variabilitást mutat, addig a glükóz meghatározása több biológiai folyadékban standardizált, és kiváló reprodukálhatóságú. Emellett lényegesen kisebb mintamennyiség is elegendő a méréshez (kb. 50 µL, szemben a CEA ≥ 200 µL-es igényével). A point-of-care glükométerek alkalmazása lehetővé teszi az azonnali, helyszíni mérést, ami az EUH vizsgálat során gyors klinikai döntéshozatalt tesz lehetővé.

Prospektív, egycentrumos vizsgálatunkban közvetlenül hasonlítottuk össze a CEA és a glükóz diagnosztikus értékét a mucinózus pancreasciszták azonosításában. A glükóz lényegesen magasabb szenzitivitást, ugyanakkor alacsonyabb specificitást mutatott. A két biomarker kombinálása növelte a szenzitivitást, a specificitás azonban csökkent a CEA önmagában mért értékéhez képest. Eredményeink összhangban vannak a korábbi közlésekkel, amelyek az intracisztikus glükóz kiemelkedő szenzitivitását hangsúlyozták a mucinózus ciszták detektálásában.

Patofiziológiai szempontból a mucinózus cisztákban mért alacsonyabb glükózkoncentráció hátterében feltehetően a mucintermelő epithelsejtek fokozott metabolikus glükózfelhasználása áll. Fertőzéses folyamatok szintén csökkenthetik a glükózsztintet bakteriális felhasználás révén, ezért az elemzésből kizártuk azokat a cisztákat, amelyekben mikrobiológiai vagy citológiai vizsgálattal fertőzés igazolódott.

A vizsgálat erőssége a prospektív felépítés. Emellett, az egycentrumos jelleg az EUH-hoz hasonló operátorfüggő módszerek esetén előnyös lehet, mivel csökkenti az interobszerver variabilitást. Minden vizsgálatot két tapasztalt endoszonográfus végzett, a leleteket pedig tőlük függetlenül, egy harmadik gasztroenterológus is értékelte.

Ugyanakkor több korlátozó tényezőt is figyelembe kell venni. Szöveti diagnózis csak az esetek 14.3%-ában állt rendelkezésre, adenokarcinóma vagy neuroendokrin tumor citológiai igazolására pedig 5.5%-ban került sor. A léziók többségét a képalkotók eredményei, a cisztafluidum jellemzői és a klinikai követés alapján soroltuk be, ami csökkenti a diagnosztikus bizonyosságot. A klinikai gyakorlatban azonban a pancreascisztákkal kapcsolatban a hisztológiai diagnózis elérhetősége igen korlátozott, hiszen műtéti reszekció csak viszonylag ritkán indokolt, továbbá a citológiai vizsgálat is csak ritkán ad definitív eredményt.

További limitáció a viszonylag rövid, átlagosan 921 napos követési idő, amely nem feltétlenül elegendő a késői malignus transzformációk észleléséhez.

Összefoglalva, eredményeink alátámasztják, hogy az intracisztikus glükóz könnyen hozzáférhető, olcsó és rendkívül érzékeny biomarker a mucinózus pancreasciszták azonosításában. Az egyre növekvő mennyiségű bizonyíték ellenére az cisztafluidum glükózsztintjének mérése a mindennapi gyakorlatban még mindig viszonylag keveset használt, alulértékelt diagnosztikai lehetőség. Nagy esetszámú, prospektív vizsgálatok szükségesek klinikai hasznosságának megerősítéséhez, és annak tisztázásához, hogy a módszer a jövőben a nemzetközi irányelvekben standard eljárásként javasolható legyen.

5.2. A KRAS és a GNAS mutáció analízis klinikai előnyei a morfológia és a konvencionális cisztafluidum vizsgálat kiegészítéseként alkalmazva a pancreasciszták elkülönítésében

A jelenlegi klinikai gyakorlatban a cisztikus pancreasléziók jellemzése multimodális megközelítésen alapul, amely magába foglalja a keresztmetszeti képalkotást, az endoszkópos ultrahang vizsgálat során végzett morfológiai értékelést, a húr-jel vizsgálatát, valamint a cisztafolyadék citológiai elemzését és a carcinoembryonális antigén (CEA) meghatározását. Az utóbbi években a pancreas cisztafolyadék molekuláris genetikai vizsgálata ígéretes kiegészítő diagnosztikus módszerként jelent meg. A cisztafluidumból izolált DNS lehetővé teszi olyan

specifikus szomatikus mutációk kimutatását, amelyek segíthetnek a ciszta etiológiájának meghatározásában és potenciálisan a high grade diszplázia vagy a malignitás azonosításában.

Jelen prospektív vizsgálatunkban a KRAS- és GNAS-mutációk elemzésének klinikai hasznosságát értékeltük a pancreas cisztózus lézióinak elkülönítésében. A mucinózus ciszták azonosításában a KRAS és a GNAS mutációk szenzitivitása viszonylag alacsonynak bizonyult, (42.4%, illetve 43.5%), míg specificitásuk kiemelkedőnek mondható (92.8%, illetve 100%). Az eredményekkel kapcsolatban több limitációt is figyelembe kell venni. A vizsgált betegszám viszonylag alacsony volt, és a léziók csupán kisebb hányadában állt rendelkezésre definitív diagnózis, amit posztoperatív hisztológia (8.5%), illetve adenokarcinómát vagy neuroendokrin tumort bizonyító citológia (10.6%) igazolt. A kezdeti besorolás (IPMN vs. nem IPMN) elsősorban a keresztmetszeti képalkotáson és az endoszkópos ultrahang vizsgálaton, különösen a vezetékkommunikáció megítélésén alapult, feltételezve ezen módszerek magas diagnosztikus pontosságát e téren. A végső diagnózist a cisztafolyadék viszkozitása, citológiai lelete, CEA és glükózsztintje alapján finomítottuk, amelyeket együttesen referencia standardként értékeltünk. Ez a megközelítés jól tükrözi a mindennapi klinikai gyakorlatot, ugyanakkor óhatatlanul magában hordozza a téves besorolás kockázatát, különösen akkor, ha egyes paraméterek nem értékelhetők. Saját anyagunkban a citológia 17%-ban hiányzott vagy nem volt diagnosztikus értékű, a CEA és glükózmérés pedig az esetek 23.4%-ában, illetve 21.3%-ában nem történt, vagy nem volt kivitelezhető.

További limitáló tényező, hogy kezdetben csak KRAS-analízis történt, a kombinált KRAS/GNAS vizsgálatot később vezettük be.

A bizonyos irodalmi adatokhoz képest alacsonyabb szenzitivitás magyarázható lehet azzal, hogy vizsgálatunkban Sanger-szekvenálást alkalmaztunk, amelynek detektációs küszöbe magasabb, mint a „next generation” szekvenálása (NGS).

Tanulmányunkban, az említett limitációk ellenére a molekuláris vizsgálat bizonyos esetekben befolyásolta a klinikai döntéshozatalt. Egy betegnél a hagyományos diagnosztikai módszerek nem-mucinózus elváltozásra utaltak, azonban a KRAS-mutáció kimutatása – tekintettel annak magas specificitására mucinózus neoplasiák esetén – a diagnózis felülvizsgálatát, szorosabb követést és ismételt EUS-FNA mérlegelését eredményezte. Két további esetben a CEA meghatározás technikailag nem volt kivitelezhető, míg a mutációanalízis eredménye a mucinózus etiológia mellett szólt. Mivel a genetikai vizsgálatához kis mennyiségű cisztafolyadék is elegendő, és a fluidum nagy viszkozitása kevésbé befolyásolja, értékes kiegészítő információt nyújthat, ha a hagyományos biomarker vizsgálatok nem értékelhetők. Ez alapján válogatott esetekben mérlegelhető lehet a fluidum tárolása későbbi genetikai vizsgálat céljából. A glükóz és a CEA kombinációja magas szenzitivitást képvisel a mucinózus léziók felismerésében, ebben az összehasonlításban a KRAS/GNAS vizsgálat értéke korlátozottnak bizonyult. Ugyanakkor e mutációk magas specificitása különösen értékes lehet ellentmondásos leletek esetén, illetve ha a standard biomarkerek eredményei nem állnak rendelkezésre.

6. Publikációk

A disszertáció témájával összefüggő publikációk

G. Gyimesi, B. Keczer, P. Rein, M. Horváth, Á. Szűcs, T. Marjai, A. Szijártó, and I. Hritz, “Diagnostic performance of intracystic carcinoembryonic antigen (CEA) versus glucose in differentiation of mucinous and non-mucinous pancreatic cysts,” *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, vol. 30, 2024.

IF: 2.3 [Q2] Medicine

G. Gyimesi, B. Keczer, P. Rein, M. Horváth, B. Gellért, T. Marjai, E. Tóth, Á. Szűcs, A. Szijártó, T. Barbai, E. Székely, and I. Hritz, “Clinical Benefits of KRAS/GNAS Gene Mutation Analysis in Addition to Morphology and Conventional Cyst Fluid Testing in Differentiating Pancreatic Cysts,” *JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE*, vol. 14, no. 24, 2025.

IF: 2.9 [Q1] Medicine

Egyéb publikációk

A. Fábián, R. Bor, E. Szabó, V. Kardos, A. Bálint, K. Farkas, Á. Milassin, M. Rutka, K. Szántó, T. Molnár, M. Szűcs, K. Lőrinczy, Á. Orbán-Szilágyi, T. Gyökeres, **G. Gyimesi**, A. Szepes, V. Kovács, I. Rácz, and Z. Szepes, “Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia in real-life settings,” *JOURNAL OF DIGESTIVE DISEASES*, vol. 22, no. 1, pp. 23–30, 2021.

IF: 3.366 [Q2] Gastroenterology

G. Gyimesi, F. Widmer, and M. C. Sulz, “Acute pancreatitis caused by gastric balloon: a case report,” *AME CASE REPORTS*, vol. 8, 2024.

IF: 0.7

G. Gyimesi, S. Kormann, M. Mueller, D. Mueller, and M. C. Sulz, “Gastric banding adjustment catheter dislodgement and perforation into the colon: case report,” *AME CASE REPORTS*, vol. 9, 2025.

IF: 0.7

G. Gyimesi, “Uralhatatlan nyelöcsövarix-vérzés kezelése öntáguló fémstenttel,” *CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE*, vol. 7, no. 3, pp. 145–148, 2021.

G. Gyimesi, “Az endoluminális vákuumterápia alkalmazása nyelöcsöpperforáció és varratelégtelenség esetén: irodalmi áttekintés,” *CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE*, vol. 6, no. 4, pp. 192–197, 2020.

G. Gyimesi, “Protonpumpa-gátló kezelés az indikációk és a mellékhatások tükrében : kinek, mennyit és meddig?,” *HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE*, vol. 23, no. 6, pp. 354–356, 2018.