

ANTAGET: 24. november 2009

FØRST PÅ NETTET: 22. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Tjarda van Heek N, KFD Kuhlmann, Scholten RJ et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection. A systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann surg* 2005;242:781-90.
2. Topal B, Van de Sande S, Fieuws et al. Effect of centralization of pancreaticoduodenectomy on nationwide hospital mortality and length of stay. *Br J Surg* 2007;94:1377-81.
3. Jensen LS, Bendixen A, Kehlet H. Organisation and early outcomes of major upper gastrointestinal cancer surgery in Denmark 1996-2004. *Scand J Surg* 2007;96:41-5.
4. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery and challenges for postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8.
5. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248:189-98.
6. Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A et al. Fast track – Different implications in pancreatic surgery. *Gastrointest Surg* 2007;11:880-7.
7. Balzano G, Zerbi A, Braga M et al. Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg* 2008;95:1387-93.
8. Trillingsgaard J, Moesgaard F, Burcharth F et al. Pankreatikoduodenektomi i Danmark 1996-2001. *Ugeskr Læger* 2004;166:3595-7.
9. Kennedy EP, Rosato EL, Sauter PK et al. Initiation of critical pathway for pancreaticoduodenectomy at an academic institution: the first step in multidisciplinary team building. *J Am Coll Surg* 2007;204:917-23.
10. Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 2008;371:791-3.
11. Kehlet H. Postoperative ileus: An update on preventive techniques. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:552-8.
12. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004080.
13. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V et al. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2004;240:1074-84.
14. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004929.
15. Basse L, Werner M, Kehlet H. Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection? *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:498-501.
16. Yang Z, Zheng G, Wang Z. Metaanalysis of the need for nasogastric or nasojejunal decompression after gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2008;95:809-16.
17. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T et al. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomised multicenter study. *Ann Surg* 2008;247:721-9.
18. Conlon KC, Labow D, Leung D et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001;234:487-94.
19. Kawai M, Tani M, Terasawa H et al. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg* 2006;244:1-7.
20. Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T et al. Reconsideration of postoperative oral intake tolerance after pancreaticoduodenectomy: prospective consecutive analysis of delayed gastric emptying according to the ISGPS definition and the amount of dietary intake. *Ann Surg* 2009;249:986-94.

Diagnostik og udredning af cancer pancreatis

Overlæge Michael Bau Mortensen, overlæge Birgitte Svolgaard & overlæge Mogens Vyberg

Diagnostik af cancer pancreatis (CP) har vidtgående konsekvenser for patienten, hvorfor diagnosen bør sikres bedst muligt. Behandling og prognose er tæt relateret til cancerens lokale udbredelse og eventuelle metastasering (tumor-nodus-metastase (TNM)-stadium), muligheden for resektion (resektabilitet) samt patientens almentilstand og herunder komorbiditet (operabilitet). En detaljeret præterapeutisk kortlægning af sygdommens udbredning og herunder en vurdering af muligheden for at opnå kirurgisk radikalitet danner således grundlag for en individuel behandling, og samtidig åbnes mulighed for afprøvning af nye terapiformer på uniforme patientpopulationer. Hovedformålet med denne artikel er at definere den mest optimale strategi med hensyn til at stille diagnosen CP og bedømme TNM-stadium og resektabilitet.

SYMPTOMER

Symptomerne ved CP er i starten vage og uspecifikke og som regel til stede flere måneder, før patienten søger læge. De tidligste symptomer omfatter anoreksi og kvalme, mens smerter og ikterus oftest optræder sent (**Tabel 1**). Dette er i modsætning til forholdene ved periampullære tumorer, hvor ikterus kan op-

træde tidligt i forløbet. Abdominal- eller rygsmerter i kombination med ikterus er ofte tegn på lokalt avanceret sygdom. Symptombigende diabetes mellitus som følge af CP er sjælden, men op imod 80% af patienterne har nedsat glukosetolerance.

Der findes ikke laboratorieundersøgelser, der endtydigt peger på CP, og de fleste patienter har hverken forhøjet amylase, lipase eller trypsin i serum. Serumcarbohydratantigen 19-9 (CA 19-9) er ofte forhøjet ved CP, men kan også være forhøjet ved andre maligne og benigne lidelser, og analysen kan ikke selvstændigt anvendes diagnostisk.

STATUSARTIKEL

Odense Universitets-hospital, Øvre GI Sektion, Kirurgisk Afdeling A og Radiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus Nord, Patologisk Institut

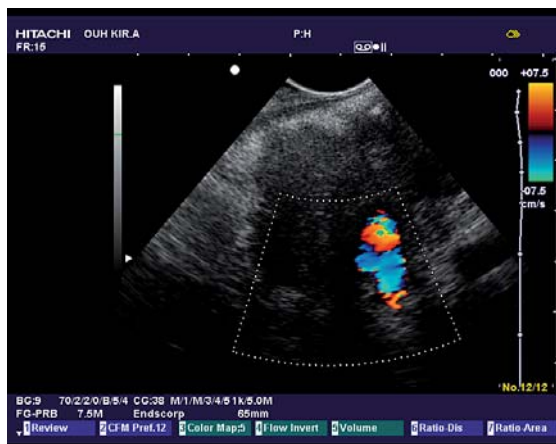
TABEL 1

Symptomer ved cancer pancreatis. Ikterus (og/eller påvist proces i pancreas ved billeddiagnostik) rejser begrundet mistanke om cancer pancreatis og fører til indgang i pakkeforløb.

| |
|------------------------------------|
| Ikterus |
| Nedsat appetit |
| Kvalme |
| Vægttab |
| Abdominalsmerter (evt. rygsmerter) |

 FIGUR 1

Endoskopisk ultralydsskanningsbillede af en pancreascancer. Selve tumor fremstår mørk omgivet af normalt, lysere pancreasvæv. Tumor omskeder en betydelig del af vena portae, og det normale flow i vena portae er påvirket af tumor, hvilket ses som en blanding af flere farver i karret.



BILLEDDIAGNOSTIK

Den initiale undersøgelse ved mistanke om CP vil ofte være transabdominal ultralyd (UL) på grund af undersøgelsens lave omkostninger og lette tilgængelighed, men udbredelsen af moderne computertomografi (CT)-skannere og muligheden for at opnå flere informationer om tumor og udbredelse har rykket CT længere frem i diagnostikken. En metaanalyse har sammenfattet den diagnostiske sensitivitet for CT, magnetisk resonans-undersøgelse (MR) og UL til henholdsvis 91%, 86% og 76%, mens den tilsvarende specificitet angives til 85%, 82% og 76%. Ud fra dette konkluderes, at blandt disse tre modaliteter bør spiral-CT foretrækkes til diagnostik og resektabilitetsvurdering [1]. Positronemissionstomografi (PET)-CT anvendes ikke rutinemæssigt i udredningen af CP, og dens rolle i evalueringen af CP er endnu ikke defineret.

Ved at kombinere endoskopisk ultralydsskanning (EUS) (Figur 1) og EUS-vejledt finnålsaspirationsbiopsi (EUS-FNA) opnås en sensitivitet, specificitet, negativ og positiv prædiktiv værdi på 95-100% [2-6]. Risikoen for at overse en tumor ved EUS af patienter, der er mistænkt for CP, er forsvindende lille (negativ prædiktiv værdi = 100%) [4], men EUS ligesom UL og CT er operatørfhængig.

Endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) er indirekte en del af diagnostikken ved CP, idet nogle af patienterne med tumor i caput pancreatis vil blive stentaflastede. ERCP er dog kun indiceret med terapeutisk sigte, og børstebiopsi har en lav sen-

sitivitet [7]. ERCP-påvist *double duct sign* (obstruktion med dilatation af både ductus choledochus og ductus pancreaticus) tyder på CP, men kan være falsk positiv i op til 15% af tilfældene [8].

BIOPSI

Perkutan ultralydsvejledt biopsi er en effektiv metode til at opnå cytologisk og histologisk materiale til diagnostik, og repræsentativt materiale udhentes i cirka 95% af biopsierne [9] med en diagnostisk sensitivitet på op til 95%. Falsk positive resultater er sjældne. Ved tumorer på mindre end tre centimeter i diameter har EUS-FNA en signifikant højere diagnostisk sikkerhed end UL- og CT-vejledt biopsi [10].

Risikoen for peritoneal udsæd i forbindelse med FNA er signifikant højere for den perkutane biopsi sammenlignet med den EUS-vejlede transduodenale biopsi [11].

I enkelte tilfælde kan den kliniske mistanke om CP ikke be- eller afkræftes på trods af flere undersøgelser, inklusive biopsier. Præoperativ biopsi er ikke nødvendig, men hvis det ikke er muligt at fremstille tumor billedmæssigt, kan mere invasive undersøgelser (eksempelvis laparoskopi og laparoskopisk ultralydsskanning (LAP/LUS)) blive aktuelle.

PATOLOGISK ANATOMI

Duktalt adenokarcinom udgør 90% af alle pancreas-tumorer. De vigtigste varianter er mucinøst adenokarcinom, adenoskvamøst karcinom og uddifferentieret (anaplastisk) karcinom. Sjældnere tumorer, der udgår fra den eksokrine pancreas, er serøse, mucinøse og intraduktale papillærmucinøse neoplasier, acinærcellekarcinom og solid-pseudopapillær tumor. Den patoanatomiske undersøgelse af canceren tager sigte på 1) typebestemmelse (i henhold til WHO [12]), 2) udgangspunkt, 3) stadietdeling (i henhold til *International Union Against Cancer* [13]) og vurdering af radikalitet i forbindelse med resektion. Den præterapeutiske diagnose baseres på finnålsaspirat og/eller nålebiopsi. I nogle situationer øges den diagnostiske sikkerhed ved at supplere rutinefarvninger med immunhistokemiske undersøgelser, f.eks. til visualisering af enkeltceller på basis af deres cytoke- ratinindhold. Differentiering mellem højt differentieret adenokarcinom og kronisk pancreatitis er til tider vanskelig. I tilfælde af klinisk/radiologisk cancermistanke, hvor biopsien alene viser inflammation og fibrose, skal man være opmærksom på muligheden for autoimmun pancreatitis.

Det er ikke altid muligt at opnå histologisk eller cytologisk verifikation af diagnosen CP.

Selv om man tilstræber at have en præoperativ malign diagnose, så er det generelt accepteret blandt

kirurger, at man ikke nødvendigvis behøver en verificeret diagnose forud for resektion. Således vil en operabel patient med en resektabel tumor i pancreas altid blive tilbudt operation, og med denne fremgangsmåde vil man i få tilfælde resekere fokal, kronisk pancreatitis eller anden fokal benign lidelse. I modsætning hertil kræves altid cytologisk eller histologisk verifikation af malignitet fra enten primær tumor eller metastase forud for onkologisk behandling.

VURDERING AF TUMOR-NODUS-METASTASE-STADIUM OG RESEKTABILITET

De enkelte billedmodaliteters evne til præterapeutisk vurdering af stadium og resektabilitet kan kun vurderes ved at sammenligne det forudsagte stadium med det endelige operationsfund og/eller det histopatologiske stadium. Desværre er dette en gennemgående mangel ved mange af de publicerede studier, og da begrebet resektabilitet samtidig defineres forskelligt, er sammenligning af data vanskelig.

Der foreligger ikke valide undersøgelser af UL til vurdering af TNM-stadiet, men både CT og MR er meget pålidelige, når de viser avanceret tumorstadium (eksempelvis karindvækst eller levermetastaser). Den positive prædiktive værdi er således høj, men begge metoder er insufficiante til at forudsige resektabilitet.

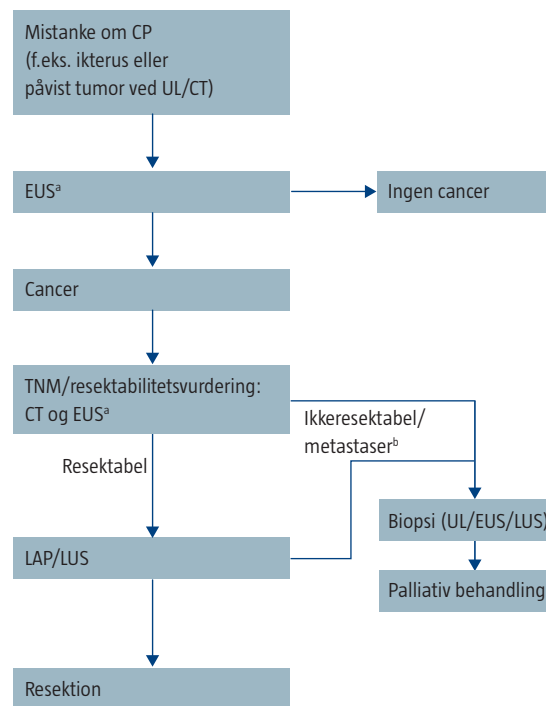
CT og MR angives at have en sensitivitet på 87% og 93% for påvisning af levermetastaser, men ved små metastaser på leverens overflade mindskes sensitiviteten til under 40%. For PET-CT findes en sensitivitet og specificitet i detektion af lever- samt lymfeknudemetastaser på henholdsvis 70% og 95% samt 49% og 63% [14, 15]. Vedrørende lymfeknudestadiet alene viser prospektive data, at CT og MR korrelerer dårligt til de operative fund [16].

Med hensyn til EUS angives en korrekt præterapeutisk vurdering af T-stadiet hos 75-85% af patienterne og tilsvarende 70-75% for N-stadiet [2]. Tilstedeværelsen af en stent i ductus choledochus kan påvirke resultaterne negativt. I modsætning til CT, MR og PET-CT kan EUS-biopsi med stor sikkerhed verificere tilstedeværelsen af lymfeknudemetastaser [17].

Med hensyn til evaluering af lokalavanceret CP (eksempelvis indvækst i vena portae) synes EUS og moderne multidetektor-CT at være omtrent ligeværdige, om end EUS er mest nøjagtig ved tumorer på under tre centimeter i diameter. For såvel CT, MR, PET-CT og EUS gælder det, at man vil overse dissemineret eller lokal avanceret CP hos 20-40%, hvis disse undersøgelser står alene eller kombineres indbyrdes. Ønsker man at undgå nytteløse laparotomier på ikke-resektable patienter, skal ovenstående under-

FIGUR 2

Simplificeret model til diagnostik og evaluering af patienter, der er mistænkt for cancer pancreatis.



Forkortelserne er forklaret i boksen med forkortelser.

a) Hvis man ved endoskopisk ultralydsskanning finder tegn på cancer pancreatis, foretages tumor-nodus-metastase- og resektabilitetsvurdering i samme seance.

b) Udvalgte patienter med lokal avanceret cancer, men uden metastaser, vil blive tilbudt forsøg på *downstaging* med kemo-stråle-behandling.

søgelser suppleres med LAP/LUS, inden den endelige behandlingsbeslutning tages. Den simple laparoskopiske inspektion med mulighed for biopsi af lever, peritoneum og roden af tyndtarmskrøset fanger således yderligere 10-35% ikke-resektable tumorer eller patienter med dissemineret lidelse i den patientgruppe, som efter ikkeinvasiv evaluering henvises til resektion [18]. Tilføjes LUS, øges denne gevinst [18].

Hvis man således kombinerer EUS eller CT med LAP/LUS, er det muligt at forudsige mikroskopisk radikal resektion hos mere end 90% af patienterne [19], og det er samtidigt muligt at foretage LUS-vejledt biopsi med henblik på verifikation af dissemineret eller lokalavanceret lidelse [20]. **Figur 2** viser udredning af patienter, der er mistænkt for CP.

Downstaging af udvalgte patienter med lokalavanceret CP ved hjælp af kemo-stråle-behandling er mulig. Selektionen af patienter til denne behandling er vanskelig, men man benytter de samme billedmodaliteter og i samme sekvens som ved udredning af CP.



FAKTABOKS

Duktalt adenokarcinom udgør 90% af alle pancreastumorer.

Histologisk eller cytologisk verifikation af CP er ikke nødvendig forud for operation, men kræves i tilfælde af onkologisk behandling.

Den maligne diagnose kan fås ved UL-vejledt eller EUS-vejledt biopsi fra primær tumor eller metastase.

EUS og EUS-FNA har den højeste sikkerhed med hensyn til at be- eller afkræfte diagnosen CP.

Præterapeutisk vurdering af TNM-stadium og resektabilitet bør foretages med en kombination af CT/EUS og laparoskopi med laparoskopisk ultralydsskanning.

Forkortelserne er forklaret i boksen med forkortelser.



FORKORTELSER

CP = cancer pancreatis

CT = computertomografi

ERCP = endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi

EUS = endoskopisk ultralydsskanning

EUS-FNA = EUS-vejledt finnålsaspirationsbiopsi

LAP = laparoskopi

LUS = laparoskopisk ultralydsskanning

MR = magnetisk resonans-undersøgelse

PET-CT = positronemissionstomografi-CT

TNM-stadium = tumor-nodus-metastase-stadium

UL = ultralydundersøgelse

7. Fogel EL, deBellis M, McHenry L et al. Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2006;63:71-7.
8. Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2000;52:74-7.
9. Tikkakoski T, Siniluoto T, Paivansalo M et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle pancreatic biopsy. *Rofo* 1992;156:178-81.
10. Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS et al. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2005;61:854-61.
11. Micames C, Jowell PS, White R et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690-5.
12. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumours. pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2000.
13. Sobin LH, Wittekind Ch. International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley, 2002.
14. Tamm E, Charnsangavej C. Pancreatic cancer: current concepts in imaging for diagnosis and staging. *Cancer J* 2001;7:298-311.
15. Lytras D, Connor S, Bosonnet L et al. Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Surg* 2005;22:55-61.
16. Soriano A, Castells A, Ayuso C et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004;99:492-501.
17. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
18. Stefanidis D, Grove KD, Schwesinger WH et al. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review. *Ann Oncol* 2006; 17:189-99.
19. Mortensen MB, Frstrup CW, Ainsworth AP et al. Combined preoperative endoscopic and laparoscopic ultrasonography for prediction of R0 resection in upper gastrointestinal tract cancer. *Br J Surg* 2006;93:720-5.
20. Mortensen MB, Frstrup C, Ainsworth A et al. Laparoscopic ultrasound-guided biopsy in upper gastrointestinal tract cancer patients. *Surg Endosc* 2009;23: 2738-42.

KONKLUSION

Diagnostik og udredning af patienter med CP er en vanskelig opgave, der kræver samme tætte multidisciplinære samarbejde som den videre behandling.

KORRESPONDANCE: Michael Bau Mortensen, Øvre GI Sektion, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C. E-mail: m.bau@dadlnet.dk

ANTAGET: 23. november 2009

FØRST PÅ NETTET: 8. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER: Manuskriptet er godkendt af Dansk Pancreas Cancer Gruppens styregruppe den 27. august 2009.

LITTERATUR

1. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:438-45.
2. Dewitt J, Devereaux B, Chriswell M et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004;141:753-63.
3. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1386-91.
4. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG et al. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2658-61.
5. Mitsuhashi T, Ghafari S, Chang CY et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas: cytomorphological evaluation with emphasis on adequacy assessment, diagnostic criteria and contamination from the gastrointestinal tract. *Cytopathology* 2006;17:34-41.
6. Wittmann J, Kocjan G, Sgouros SN et al. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 2006;17:27-33.