

Kasos galvos vėžio ir lėtinio pankreatito diagnostikos keblumai

Diagnostic difficulties in pancreas head cancer and chronic pancreatitis

Vilma Brimienė, Gintautas Brimas, Kęstutis Strupas

Vilniaus universiteto Pilvo chirurgijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas: vilma.brimiene@santa.lt

Vilnius University Abdominal Surgery Center, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania
E-mail: vilma.brimiene@santa.lt

Įvadas / tikslas

Klinikinėje praktikoje dažnai susiduriama su sudėtinga kasos židinių pokyčių diferencine diagnostika, kai simptomatika ir instrumentinių tyrimų duomenys neleidžia nedvejojant patvirtinti diagnozės. Šios literatūros apžvalgos tikslas – pateikti medicinos literatūros duomenis apie kasos židinių pokyčių diagnostikos būdus, jų tikslumą ir efektyviausią kasos vėžio bei lėtinio pankreatito diferencinės diagnostikos algoritmą.

Rezultatai

Norint pasiekti gerą kasos vėžio gydymo rezultatą, būtina anksti diagnozuoti ligą ir atlikti radikalią chirurginę operaciją. Lėtinio pankreatito gydymas įvairus – nuo simptominio, kuris paprastai atliekamas nechirurginiais metodais, iki operacinio, taikomo gana nedidelei grupei pacientų. Nors pastaruoju metu labai patobulėjo visi radiologiniai kasos židinių pokyčių tyrimo metodai, diferencijuoti lėtinį pankreatitą ir kasos vėžį, ypač ankstyvosiomis jo stadijomis, išlieka sunku. Šiuolaikiniai tyrimo būdai labai sumažino klaidų skaičių, tačiau net 5–10% kasos rezekcijų yra nepateisinanamos, nes galutinio histologinio tyrimo išvada yra lėtinis pankreatitas. Dažniausiai rekomenduojamų sonoskopijos, kompiuterinės, magnetinio rezonanso tomografijos, endoskopinės sonoskopijos, serologinių žymenų tyrimų jautrumas ir specifiškumas yra riboti, net ir įvairiais metodų deriniais nepasiekiami 100% jautrumo ir specifiškumo. Absoliutaus tikslumo negarantuoja ir intervenciniai diagnostikos būdai – kasos biopsija, kontroliuojama sonoskopu, kompiuterine tomografija ar endoskopine sonoskopija.

Išvados

Remiantis atlikta literatūros šaltinių analize galima teigti, kad mokslinė patirtimi grįsto priešoperacinio kasos vėžio ir lėtinio pankreatito diferencinės diagnostikos algoritmo nėra. Tolesni tyrimai būtini siekiant rasti optimalų diagnostikos metodų derinį, todėl Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centre pradėtas randomizuotas perspektyvusis kontroliuojamas kasos židinių pokyčių diagnostikos metodų tyrimas, kurio tikslas – palyginti dviem ligonių grupėms taikomus diagnostinius tyrimo metodus pagal kasos židinių pokyčių diferencinės diagnostikos tikslumą, siekiant nustatyti ankstyvos stadijos kasos vėžį ir navikinio proceso išplitimą.

Pagrindiniai žodžiai: lėtinis pankreatitas, kasos vėžys, kasos židiniai pokyčiai, kasos tyrimas

Objective

Differential diagnosis of focal pancreatic lesions often remains a dilemma in clinical practice. Our objective was to present the literature data of diagnostic accuracy in focal pancreatic lesions and the most effective algorithm in differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer.

Results

There can be enough overlap in the features and imaging of the carcinoma of the head of the pancreas and chronic pancreatitis, and sometimes the differentiation is extremely difficult. This leads to either a major pancreatic resection for a benign disease in 5–10% of the patients or rejection of surgery for a potentially curable cancer. The diagnostic accuracy of the common methods (ultrasound, computer and magnetic resonance tomography, endoscopic sonoscopy, serologic markers) are limited; even combinations of preoperative tests and biopsy are not sensitive and specific in 100%.

Conclusions

There are no evidence-based data in the literature on an effective algorithm for the clinical approach to a patient who presents with this diagnostic dilemma in focal pancreatic lesions. As all attempts to arrive at a correct diagnosis should be pursued, a prospective randomised clinical trial to compare the accuracy of diagnostic methods and early diagnosis in pancreatic cancer was started at the Vilnius University Hospital "Santariškių klinikos".

Keywords: chronic pancreatitis, pancreatic carcinoma, focal pancreatic lesions, imaging of pancreas

Įvadas

Šios apžvalgos tikslas – remiantis literatūros duomenimis išsiaiškinti tiksliausias kasos židinių pokyčių diagnostikos būdus, lėtinio pankreatito ir kasos vėžio diferencinės diagnostikos algoritmų veiksmingumą ir galimybes nustatyti ankstyvą kasos vėžį bei navikinio proceso išplitimą.

Kasos vėžys ir lėtinis pankreatitas dažnai pasireiškia panašia klinika, tačiau šios ligos gydomos nevienodai, o jų prognozė visiškai skirtinga [1–2]. Klinikinėje praktikoje dažnai susiduriama su sudėtinga šių ligų diferencine diagnostika, nes simptomatika ir instrumentinių tyrimų duomenys neleidžia nedvejojant patvirtinti diagnozės [3]. Norint pasiekti gerą kasos vėžio gydymo rezultatą, būtina anksti diagnozuoti ligą ir atlikti radikalią chirurginę operaciją. Latakų adenokarcinoma yra dažniausiai pasitaikanti kasos piktybinė liga, sudaranti 90% visų kasos piktybinių ligų, jos lokalizacija 70–75% atvejų yra kasos galva. Deja, nustačius diagnozę tik 5–25% pacientų galima radikaliai pašalinti naviką ir tik 5–20% iš jų išgyvena penkerius metus [4]. Esant metastazėms (o jų jau būna 40–45% pacientų), vidutinis išgyvenamumas tesudaro 3–6 mėnesius, o po kasos rezekcijos – 13–20 mėnesių [5]. De-

rinant spindulinį gydymą ir chemoterapiją, vidutinis pacientų išgyvenamumas po rezekcijos pailgėja iki 9–13 mėnesių, tačiau ilgalaikio išgyvenamumo dažnis išlieka labai mažas [6].

Paskaičiuota, kad 2005 metais JAV diagnozuota 32 180 naujų kasos vėžio atvejų, o 31 900 ligonių mirė nuo šios ligos, todėl ji išlieka ketvirtoji mirštimumo nuo vėžio priežastis [7]. 2003 metais Lietuvoje buvo diagnozuotas 421 naujas kasos vėžio atvejis (2,8% visų piktybinių navikų), o 399 ligoniai tais pačiais metais mirė nuo šios ligos. Kasos piktybinio naviko diagnozė buvo morfologiškai patvirtinta 234 pacientams (55,6%). Pirmos stadijos vėžys diagnozuotas 14 (3,3%), antros – 31 (7,4%), trečios – 71 (16,9%), ketvirtos – 239 (56,8%). Kitiems 66 (15,7%) ligoniams ligos stadija nebuvo nurodyta [8]. Remiantis šiais duomenimis galima tvirtinti, jog kasos vėžys Lietuvoje dažniausiai diagnozuojamas pavėluotai, kai radikaliai gydyti – pašalinti naviką – nebeįmanoma.

Lėtinio pankreatito gydymas įvairus – nuo simptominio, kuris paprastai atliekamas nechirurginiais metodais, iki operacinio, beje, taikomo gana nedidelei grupei pacientų. Operacijos atliekamos taip pat įvai-

rios – didelės apimties rezekcijos (pankreatoduodeninės, dvylikapirštę žarną išsaugančios kasos rezekcijos), kasos lataką drenuojančios intervencijos (pankreato-jejunosomija, endoskopinis kasos latako stentavimas), nervinių rezginių abliacija.

Kasos vėžio ir lėtinio pankreatito gydymas labai skiriasi, todėl diferenciacija ir tiksli diagnostika – itin aktuali medicinos problema [9, 10]. Ankstesnių publikacijų duomenimis, klaidingų diagnozių diferencijuojant kasos vėžį ir lėtinį pankreatitą skaičius siekė 25% [2, 4]. Įdiegus šiuolaikinius tyrimo būdus, šių klaidų labai sumažėjo, tačiau diagnostika išlieka nepakankama: daugumos tyrėjų duomenimis, net 5–10% rezekcijų dėl galimos piktybinės kasos ligos yra nepateisinamos, nes galutinio histologinio tyrimo išvada – lėtinis pankreatitas [4, 11, 12]. Visais įmanomais būdais siekiama išvengti dviejų pagrindinių klaidų, kurias lemia netikslī diagnozė:

- potencialiai pagydomam pacientui, sergančiam kasos vėžiu, nedaroma rezekcinė operacija;
- didelės apimties (angl. *major*) rezekcinė operacija, kuriai būdingas didelis mirštamumo ir sergamumo procentas, padaroma lėtinio pankreatitu sergančiam ligoniui, o jam operacinis gydymas gali būti iš viso nereikalingas.

Priešoperacinė diagnostika

Klinika

Tipinė kasos vėžio klinika leidžia greitai ir tiksliai, de-ja, dažniausiai pavėluotai, patvirtinti vėžio diagnozę. Ir lėtinis pankreatitas, ir kasos vėžys gali pasireikšti pilvo skausmu, kūno masės mažėjimu, gelta, steatorėja, gliukozės apykaitos sutrikimu, nors šių požymių raiškos dažnis, analizuojant dideles ligonių grupes, skiriasi [3]. Daug keblumų kelia ir tai, kad esant lėtiniam pankreatitui negalima visiškai atmesti kasos adenokarcinomos – ši liga diagnozuojama pacientams, sergantiems lėtinio alkoholinio pankreatitu [13]. Priešingai, alkoholio nevartojantiems asmenims gali pasireikšti idiopatinis lėtinis pankreatitas. Kasos galvos vėžys gali sukelti ūminį pankreatitą, kuriam būdinga kasos latako obstrukcija, distalinės kasos dalies lėtinis uždegimas ir net pseudocistos. Nedidelį kasos naviką dažniausiai supa uždegimo zona [14], o pankreatitas tik nugarinėje kasos dalyje gali pasireikšti lokaliu už-

degimu, primenančiu auglį [15]. Pankreatitas gali būti sukeltas ir kitos histologinės struktūros kasos navikų (neuroendokrinių), kurių raidos prognozė yra geresnė nei kasos latako adenokarcinomos [16,17]. Rekomenduojama chirurginio tokių navikų gydymo taktika yra dar agresyvesnė.

Nors gelta, atsiradusi be skausmų, yra klasikinis kasos galvos vėžio simptomas, lėtinis pankreatitas taip pat gali reikštis be stiprių skausmų ir aiškios priežasties, kai, anamnezės duomenimis, ligonis vartoja alkoholį tik epizodiškai ir nedideliais kiekiais [18]. Diferencinėje diagnostikoje ypač kreiptinas dėmesys į pacientus, kuriems lėtinis pankreatitas diagnozuotas nesant aiškios etiologinės priežasties – alkoholio vartojimo arba tulžies latako patologijos.

Sonoskopija (US)

Sonoskopija yra saugiausias, pigiausias ir labiausiai paplitęs kasos tyrimo būdas. Nors šį metodą sudėtinga taikyti esant nutukimui ir meteorizmui, be to, tam reikia patyrusio tyrėjo, metodas vertinamas kaip geriausias atrankinei patikrai. Būdingas sonoskopinis kasos vėžio vaizdas – neaiškių ribų hipoechogeninis solidinis darinys [19]. Jei tokio darinio viduje nėra echosignalų, nedidelės, cistas primenančios hipoechogeninės zonos gali klaidinti. Beje, ryškesnis cistinis vaizdas būdingas cistadenomoms ar cistadenokarcinomoms. Kartu su dariniu gali būti matomi išsiplėtę ir kasos, ir tulžies latakai, dar vadinami sonoskopiniu dvigubo latako požymiu (angl. *double-duct sign*), kuris dažniausiai patvirtina vėžio diagnozę. Ją sustiprina kepenyse rastos metastazės, peritoninės karcinomatuzės židiniai ar ascitas.

Sonoskopinio tyrimo jautrumas diagnozuojant kasos vėžį siekia 80%, tačiau tokį rezultatą gali gauti tik didelę patirtį turintis specialistas, o kasdienėje praktikoje šis rodiklis yra mažesnis [20]. Klasikinis kasos vėžio vaizdas sonoskopiškai matomas ne visada. Kai kasos pokyčiai yra lokalūs, o ne difuziniai, pankreatitas gali būti klaidingai vertinamas kaip auglys [21–23]. Be to, darinio viduje matomos į cistas panašios struktūros bei išsiplėtę tulžies ir kasos latakai būdingi ir lėtiniam uždegimui [24].

Svarbus vaidmuo nustatant diagnozę ir naviko rezekuojamumą teikiamas sonoskopijai su dopleriniu

vaizdinimu, tačiau kraujagyslių obstrukcija (*v. portae*, *v. mesenterica superior*, *v. lienalis*) galima ir sergant lėtiniu pankreatitu, ir adenokarcinoma, todėl šis metodas neleidžia neklystamai diferencijuoti abiejų ligų. Vienos iš lyginamųjų studijų [25] duomenimis, bendras sonoskopinio tyrimo jautrumas yra 76%, o specifiškumas – 91%. Autoriai nurodė, kad jautrumas didėja tobulėjant tyrimo technologijoms. Nauji sonoskopijos metodai, naudojant kontrastinius preparatus (angl. *contrast-enhanced sonography (CES)*) ir sonoskopinį harmoninį vaizdinimą (angl. *harmonic sonography*), padeda geriau diferencijuoti kasos vėžį nuo lėtinio uždegimo [26, 27]. Koito [28], naudodamas anglies dioksido mikrodalelių (angl. *carbon dioxide microbubbles*) kontrastinę medžiagą, 19-ai iš 20 pacientų nustatė izovaskulinius pokyčius (angl. *isovascular lesions*), ir visiems jiems buvo diagnozuotas pankreatitas. Kito tyrimo duomenimis, 32-iems iš 35 pacientų, sergančių kasos vėžiu, kontrastinės sonoskopijos (CES) būdu buvo rasta hipovaskulinių pokyčių. Jautrumas diferencijuojant šias dvi ligas buvo 98%, o kompiuterinės tomografijos, atliktos tiems pacientams, – tik 73% [29].

Doplerinė sonoskopija leidžia nustatyti naviko išplitimą į kraujagysles tokiu tikslumu, kuris nenusileidžia angiografijai. Tomiyama [30] šiuo metodu diagnozavo invaziją į arterijas (*tr. celiacus*, *a. lienalis*, *a. hepatica comm.*, *a. gastroduodenalis* ir *a. mesenterica sup.*) 60% jautrumu, 93% specifiškumu, 87% bendru tikslumu ir nerado statistiškai reikšmingo skirtumo tarp sonoskopinio ir angiografinio tyrimų rezultatų. Ueno [31] lygino doplerinės sonoskopijos, KT ir angiografijos metodų jautrumą, specifiškumą ir diagnostinį tikslumą nustatant naviko įsiskverbimą į kepenų vartų veną ir nerado statistiškai reikšmingo skirtumo. Doplerinės sonoskopijos rezultatai buvo atitinkamai 73,7%, 95,1%, 84,1%, KT – 73,7%, 95,5%, 88,9%, o angiografijos – 73,6%, 90,9% ir 85,7%.

Kompiuterinė tomografija (KT)

Naujos kartos kompiuteriniai tomografai labai padidino kasos navikų diagnostikos tikslumą. Šiuo metu naudojama dinaminė kontrastinė kompiuterinė tomografija plonais pjūviais, ne tik pagerino hipovaskulinių darinių nustatymą, bet ir naudojama kasos

bei šalia kasos esančioms kraujagyslėms tirti [32–36].

Lėtiniam pankreatitui būdingas išsiplėtęs kasos latakas [37, 38] ir maždaug trečdaliui pacientų – parenchimos kalcinatai [39]. Parenchimos fibrozė nepadidina atenuacijos, todėl pokyčiai sergant lėtiniu pankreatitu gali būti labai subtilūs, o pati kasa mažesnė ir atrofiška dėl fibrozės. Naudojant kontrastinę medžiagą, kasos adenokarcinoma atrodo panašiai kaip ir sonoskopuojant – matomas silpnai hipovaskulinis netaisyklingų ribų darinys [40, 41]. Kasos latakas distaliau naviko gali būti išsiplėtęs ir sergant lėtiniu pankreatitu, o tai sunkina diagnozuoti ligą. Bendras kompiuterinės tomografijos tikslumas kasos latakų adenokarcinomos atveju yra 83%, o specifiškumas – 93% [42]. Nepaisant tobulėjančių technologijų, lėtinio pankreatito ir kasos adenokarcinomos diferencinė diagnostika išlieka sudėtinga. Kalcinatai, kasos latako išsiplėtimas, ribotas hipodensinis darinys – abiem ligoms būdingi požymiai. Kasos vėžys ir lėtinis pankreatitas gali pasireikšti kartu, o tai dar labiau sunkina tiksliai diagnozuoti ligą [13]. Literatūroje nurodomas kompiuterinės tomografijos jautrumas diagnozuojant kasos vėžį yra nuo 65% iki 100% (vidutiniškai 80–90%), specifiškumas – nuo 46% iki 89% (vidutiniškai 60–70%), tikslumas – nuo 64% iki 85% (vidutiniškai 70–80%) [43]. Tikimasi, kad nauji KT metodai, specifinės kasai kontrastinės medžiagos ateityje pagerins rezultatus. Nereikia pamiršti, kad jodo preparatai, vartojami kontrastinei kompiuterinei tomografijai, gali sukelti dehidrataciją ir toksines reakcijas, kurios nebūdingos sonoskopijai ar magnetinio rezonanso tomografijai.

Šiuo metu plačiai naudojama rekonstrukcinė trijų matmenų kompiuterinė tomografija (3-D KT) leidžia ne tik lokalizuoti kasos naviką, bet ir nustatyti jo tūrį, santykius su aplinkiniais audiniais, peraugimą į kraujagysles, tulžies ir kasos latakų išsiplėtimą [44, 45]. Ši informacija itin svarbi chirurgui, vertinančiam kasos auglio rezekuojamumą ir planuojančiam operacijos eigą [46].

Endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija (ERCP)

Tipiniai pokyčiai, randami endoskopinės retrogradinės cholangiopankreatografijos metu, yra plačiai ap-

rašyti ir leidžia diferencijuoti adenokarcinomą nuo pankreatito 92% tikslumu ir 95% specifiškumu [42].

Nurodoma, kad ERCP yra tikslesnis tyrimas nustatant kasos vėžį nei kompiuterinė tomografija ar sonoskopija [47]. Vidutinis literatūroje skelbiamas ERCP tikslumas diagnozuojant kasos vėžį yra 80–90% [48]. Vis dėlto ERCP yra invazinis tyrimo metodas, todėl nenaudojamas atrankinei patikrai ir dažniausiai daromas pacientams, kai vėžio ar kitos kasos ligos tikimybė yra didelė, taigi šiuo atveju tyrimo diagnostinis tikslumas gali būti didesnis negu kitų būdų [42]. Dažniausiai vėžio diagnostika abejonių nekelia, tačiau dvigubo latako požymis būdingas ir lėtiniam pankreatitui [3, 22, 49]. Normali pankreatograma matoma 10% kasos vėžiu sergančių pacientų [50].

ERCP metu galima atlikti tiesioginę pankreatoskopiją, teoriškai tai labai išplečia tyrimo galimybes, tačiau dėl sudėtingos ir brangios technologijos, su kuria dirbti reikia daug patirties, šis metodas praktikoje naudojamas retai [51, 52]. Dar vienas ERCP pranašumas – jos metu galima drenuoti tulžies latakus juos sten tuo jant, šepetėliu paimti medžiagos citologiniam tyrimui (angl. *brush-cytology*) ar kasos sulčių, kuriose ieškoma įvairių medžiagų ir vėžio žymenų. Literatūroje nurodomas šepetėliu paimtos medžiagos citologinio tyrimo jautrumas yra 40–59,8%, specifiškumas – 90,5–100% [53]. Toks tyrimas yra invazinis, kartais nepavyksta, gali sukelti komplikacijų. Po tyrimo pasireiškiantis ūminis pankreatitas, kaip ir stentas tulžies latakuose, maskuoja klinikinį vaizdą, sunkina vertinti kitų tyrimų rezultatus, o tai nutolina galimos radikali operacijos laiką [54].

Šiuo metu kasos vėžio ir lėtinio pankreatito diferencinėje diagnostikoje ERCP pakeitė neinvaziniai ar tikslesni tyrimo metodai (MRT cholangiopankreatografija, endoskopinė ir intraduktalinė endosonoskopija, šių tyrimų metu atliekama biopsija (FNA)), todėl ERCP naudojamas tik esant specifinių indikacijų [55].

Kasos sulčių tyrimas

Literatūroje skelbiami įdomūs kasos sulčių ir dvylikapirštės žarnos turinio tyrimo rezultatai. Kasos sulčių, gautų ERCP metu, citologinis tyrimas, derinamas su kitais radiologinio tyrimo metodais, padidina kasos vėžio diagnostikos tikslumą [56]. Kasos vėžys vien

ERCP būdu identifikuojamas 65% atvejų, o kartu su kasos sulčių citologiniu tyrimu – 92% [57]. Literatūroje nurodomi kasos sulčių skirtumai auglio ir uždegimo atveju (vėžiui būdinga padidėjusi albumino, IgG ir IgA sekrecija), tačiau tokie laboratoriniai tyrimai įprastai nedaromi. Nors serumo CA 19-9 nėra pakankamai tikslus diagnostikos rodiklis, ištyrus šį vėžio žymenį kasos sultyse, galima sėkmingai diferencijuoti vėžį nuo lėtinio pankreatito. Malesci [58] tyrė CA 19-9 kasos sultyse ir konstatavo jo padaugėjimą 15 pacientų, sergančių ankstyvosios stadijos operabiliu vėžiu. Ishimaru [59] ir Iwao [60] nurodė, kad, radus proteino P53 imunohistocheminiu būdu ERCP metu šepetėliu paimtoje medžiagoje, buvo galima diferencijuoti kasos vėžį nuo lėtinio pankreatito, šio tyrimo bendras jautrumas – 90%, o specifiškumas – 100%. Gentiloni [61], tyręs kasos sulčių antigeną 90K ir serumo CA 19-9, indentifikavo vėžį 84% atvejų, o lėtinį pankreatitą – 90%. Suehara [62], ištyręs telomerazės aktyvumą kasos sultyse, gautose ERCP metu, tiksliai atskyrė vėžį nuo pankreatito.

Endoskopinė sonoskopija (EUS)

Literatūros duomenimis, endoskopinė sonoskopija yra tiksliausias iš visų kitų kasos vėžio diagnostikos būdas [63]. Literatūroje nurodomas tyrimo jautrumas siekia 94–100% [64]. Kaufman ir Sivak [65] atpažino kasos vėžį 9 iš 10 pacientų, vienas tyrimas buvo klaidingai neigiamas (angl. *false-negative*), o du – klaidingai teigiami (angl. *false-positive*). Lėtinis pankreatitas diagnozuotas 89% visų atvejų.

Yasuda [66] lygino EUS su US, ERCP, KT ir nustatė, kad retrospektyviai vertintas tyrimų tikslumas buvo atitinkamai 100%, 29%, 57% ir 29%. Mažą to, autorius pažymėjo ypač didelę EUS vertę, kai navikai maži (iki 20 mm). Queneau [67] paskelbė, kad EUS būdu 12 pacientų aptiko mažus navikus, kurie nebuvo rasti atlikus KT.

EUS yra tiksliausias ir nustatant kasos vėžio stadiją bei išsiskverbimą į kraujagysles. Gress [68] atliko perspektyvų lyginamąjį EUS ir KT tyrimą analizuodamas kasos vėžiu sirgusio 151 paciento duomenis. Vertinant T ir N stadijas, endoskopinės sonoskopijos bendras tikslumas buvo atitinkamai 85% ir 72%, o kompiuterinės tomografijos – 30% ir 55%. Statistiškai

reikšmingai ($p < 0,001$) skyrėsi išsiskverbimo į kraujagysles nustatymo tikslumas: EUS jis buvo 93%, o KT – 62%. Dėl to naviko rezekuojamumą EUS teisingai patvirtino 93%, o KT – 60% ligonių. Tokius pačius rezultatus gavo ir kiti autoriai [69,70]. Dar vienas svarbus EUS pranašumas tas, kad tyrimo metu galima padaryti naviko punkciją plona adata ir gauti medžiagos citologiniam tyrimui. Tokio tyrimo tikslumas svyruoja nuo 64% iki 90% (vidutiniškai 88%), specifiškumas – 100% [28, 71, 72]. Tokių punkcijų komplikacijų dažnis yra mažas – 1–2,3%, dažniausios yra infekcija, kraujavimas ir ūminis pankreatitas [73]. Pažymėtina, kad EUS metu atliekamos biopsijos plona adata gali komplikuo­ti naviko išsivystimą. Micames [74] palygino endoskopinės ir perkutaninės sonoskopijų sukeltų komplikacijų dažnį ir nustatė peritoninę karcinomatozę vienam pacientui (2,2%) po endosonoskopinės ir septyniems (16,3%) po perkutaninės biopsijos plona adata ($p < 0,025$).

Viena iš naujų endosonoskopijos rūšių yra intraduktalinė endosonoskopija (IDUS), kurios metu 2,9 mm skersmens sonoskopinis 20 MHz ultragarsinio dažnio kateteris įkišamas į kasos ar tulžies latakus. Tai leidžia pasiekti didesnę skiriamąją gebą nei įprastu EUS tyrimu, drauge ir ypač gerą vaizdo kokybę, diagnozuoti labai mažus intraduktalinius navikus [28].

EUS metodo tikslumui, priešingai nei transabdominalinei sonoskopijai, neturi įtakos nutukimas ar dujos žarnyne. EUS metodu galima diagnozuoti labai mažus navikus, tačiau sudėtinga ir brangi aparatūra, tyrėjo kvalifikacijos įtaka riboja šio metodo taikymą, ypač diferencijuojant piktybinius navikus nuo nepiktybinių.

Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas (MRT)

Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas pastaraisiais metais vis dažniau naudojamas kasos ligų diagnostikai, didėja jo reikšmė diferencijuojant kasos vėžį ir lėtinį pankreatitą [75, 76]. Tyrimas riebalų eliminavimo T1 režimu pakankamai gerai padeda nustatyti kasos pokyčius: tiek difuzinius, būdingus lėtiniam pankreatitui, tiek židinius, būdingus kasos vėžiui. Nors MRT ne visada pagelbsti identifikuoti parenchimos kalcinatus, tyrimo naudą padidina MRT cholangiopankreatografija (MRCP). Atliekama T2 reži-

mu, ji padeda aptikti akmenis ir kasos latako obstrukciją, jo spindžio ir formos pokyčius. Šie požymiai ir kartu sumažėjęs T1 režimo signalo intensyvumas labiau patvirtina lėtinio pankreatito nei vėžio diagnozę [21, 77]. Tyrimas T2 režimu, esant lėtiniam uždegimui, įvairuoja ir gali būti be pokyčių, tačiau parodo pseudocistas ir pirmiau minėtus latako pokyčius. Naudojant gadoliną kontrastinei MRT nustatyta, kad jo kaupimas sergant pankreatitu yra normalus, tačiau sumažėja, jeigu yra kalcinātų [78].

Kasos vėžiui dažniausiai būdinga didelio tankio desmoplastinė reakcija aplink naviką, o tai sutrumpina T2 režimą ir mažina signalo intensyvumą, palyginti su kitais navikais, dėl to jų negalima gerai atskirti nuo kasos audinio [79]. T1 režimu vėžio židinyse matomas kaip mažo intensyvumo signalo darinys, dažniausiai kasos vėžys turi ilgesnį T1 nei gretimi kasos audiniai. Kadangi dauguma adenokarcinomų yra hipovaskulinės, dinaminis kontrastinis tyrimas su gadolinu leidžia jas nustatyti patikimiau nei KT metodu [80]. Dar nėra iki galo aišku, kuris iš tyrimų – KT ar MRT – tikslesnis diagnozuojant kasos vėžį. Kelių tyrimų duomenimis, MRT jautrumas nustatant kasos navikus buvo didesnis nei KT. Grenacher [81] perspektyviuoju tyrimu palyginęs šiuos du būdus nustatė, kad jų rezultatai panašūs tiek diagnozuojant kasos vėžį, tiek prognozuojant galimybę rezekuoti naviką. KT jautrumas diagnozuojant kasos vėžį buvo 100%, specifiškumas – 61%, o MRT jautrumas – 94%, specifiškumas – 61%. Tikslumas nustatant naviko rezektabilumą KT ir MRT atveju buvo vienodas – 82%. Pagrindinė klaidingų diagnozių priežastis buvo lėtinis pankreatitas. Autoriai rekomenduoja KT, nes šis tyrimas yra pigesnis.

MRT tyrimas patrauklus tuo, kad jo metu galima atlikti MRT cholangiopankreatografiją ir MRT angiografiją. Rekonstrukcinis trijų matmenų dinaminis kontrastinis magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas (3-D MRT) leidžia nustatyti naviko išsiskverbimo į kraujagysles ir latakų obstrukcijos laipsnį, kartu gali būti prognozuojamas kasos naviko rezekuojamumas [82]. MRT tyrimo tikslumą gali padidinti ir vartojamos naujos kontrastinės medžiagos. Diehl [83] palygino dvi kontrastines medžiagas – dažniausiai vartojamą gadoliną (angl. *gadolinium-DTPA*) ir manga-

na (angl. *manganese-DPDP*), ir nustatė, kad pastarasis padeda geriau aptikti kasos pažeidimus MRT metodu.

Pozitronų emisijos tomografija (PET)

Pozitronų emisijos tomografija (angl. *fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) taip pat buvo naudojama kasos vėžiui ir lėtiniam pankreatitui diferencijuoti. Freiss nustatė padidėjusį kaupimą 41-am iš 42 pacientų, sergančių vėžiu, o 28-iesiems iš 32 (88%) ligonių, sergančių lėtinio pankreatitu, kaupimo nebuvo [84]. Panašius rezultatus paskelbė ir kiti autoriai. Tyrimo jautrumas diagnozuojant kasos vėžį, literatūros duomenimis, svyruoja nuo 65% iki 100% (vidutiniškai 90%), specifiskumas – nuo 64% iki 100% (vidutiniškai 80–90%), tikslumas – nuo 69% iki 93% (vidutiniškai 80–90%) [56]. Kasperk [85] duomenimis, tiek PET, tiek KT tyrimu liga klaidingai diagnozuota 15% pacientų. Jis pabrėžė, kad PET nepadeda diferencinei diagnostikai, tačiau gali būti naudingas atliekant ją kartu su KT ar MRT. Nors pradinis susižavėjimas PET metodu kasos židinių pokyčių diagnostikai JAV ir Europoje dabar atslūgo, tačiau Japonijoje PET įtraukta į tyrimų dėl kasos vėžio algoritmą.

Vėžio žymenys (VŽ)

Vėžio žymenys tam tikrų lokalizacijų piktybinių navikų atvejais yra naudojami atrankinei patikrai, jie ypač reikšmingi stebint ligonį po gydymo. Vėžio žymenų tyrimo po operacijos vertė ypač didelė, kai yra galimybė gydyti ligos recidyvą, tačiau sergant net ir pirmą kartą diagnozuotu kasos vėžiu, išgijimo galimybė maža, o nustačius ligos atkrytį, tikimybės pasveikti nėra. Kadangi daugiausia dėmesio skiriama ankstyvai diagnostikai, vėžio žymenys galėtų būti ypač reikšmingi tiriant pacientus, kuriems įtariamas kasos vėžys, arba naudojant padidėjusios rizikos grupių žmonių atrankinei patikrai. Niederau ir Grendell [25] nustatė, kad tiriant 100 000 vyresnių nei 50 metų pacientų tokiu metodu, kurio jautrumas 90%, o specifiskumas 95%, bus gauta 45 teisingai teigiami (angl. *true-positive*) ir 5000 klaidingai teigiamų (angl. *false-positive*) rezultatų, o tai lems psichologiškai ir finansiskai imlius tolesnius tyrimus. Šiandien CA 19-9

ir CEA yra labiausiai ištirti vėžio žymenys kraujo serume.

CA 19-9 jautrumas, nurodomas literatūros šaltiniuose, yra 65–86%, o specifiskumas – iki 87% (vidutiniškai 80%) [86, 87]. Tai neleidžia klinacistams priimti atsakingų sprendimų: pavyzdžiui, ar pacientui, kuriam įtariama kasos adenokarcinoma, diferencijuotina nuo lėtinio pankreatito, indikuojama laparotomija tolesniam ištyrimui ir gydymui? Apskaičiuota, kad jeigu mėginys teigiamas 20% ligonių, sergančių nepiktybine liga, ir neigiamas 20% ligonių, sergančių piktybine liga, tokio tyrimo rezultatai negali būti naudojami numatant tolesnį gydymą. Todėl, kol bus rasta tikslesnių vėžio žymenų ar jų derinių tyrimo metodų, šie žymenys kasos vėžio diagnostikai nėra reikšmingi, nebent navikas yra didelis ir CA 19-9 titrai konkrečiam pacientui yra labai aukšti.

Literatūroje dažnai minimi kasos vėžio diagnostikai CEA mėginio jautrumas svyruoja nuo 22% iki 37%. Kiti vėžio žymenys – CEA 125, CA 195, CA 50, CA 242, TAG 72, androstanediolo gliukuronidas, neurotenzino receptoriai, 90 K – yra tirti nedidelėms pacientų grupėms ir diagnostiniu tikslumu neprilygsta CA 19-9 [86]. Šiuo metu atliekami moksliniai tyrimai, kurių tikslas – rasti naujų genetinių ankstyvojo kasos vėžio žymenų, leisiančių nustatyti padidėjusios rizikos pacientų grupes. Paaiškėjo, kad dukalinė karcinoma pasižymi išskirtiniais, palyginti su kitos kilmės kasos navikais, genetiniais pokyčiais: *K-ras* onkogenas aktyvuotas 80%, o naviko supresijos genai *p16^{INK4a}*, *p53* ir *DPC4* – atitinkamai 100%, 60% ir 50% atvejų [88]. Padidėjęs telomerazės aktyvumas nustatytas 95% ligonių, sergančių vėžiu, ir buvo normalus, jei kasos navikas nepiktybinis [89]. Šie duomenys turi didelės praktinės reikšmės genetiniams atrankinėjimo testams, ankstyvai kasos vėžio diagnozei ir prognozei.

Kasos punkcija plona adata (FNB) ir citologinis tyrimas (FNAC)

Kasos punkcija plona adata ir citologinis gautos medžiagos tyrimas apibūdinami kaip tikslūs invaziniai patologinės diagnozės nustatymo būdai, leidžiantys motyvuotai pasirinkti gydymo metodą [90].

Di Stasi [91], išanalizavęs didelio daugiacentrio tyrimo rezultatus, nustatė, kad kasos punkcijos būdu

gautos medžiagos citologinis tyrimas buvo tikslus visais kasos vėžio metastazių atvejais, 86% kasos adenokarcinomos, 62% cistinių neoplazmų ir 33% neuroendokrinių navikų atvejais. Didelė šio tyrimo taikymo patirtis rodo, kad darant punkciją 20–22 G adatomis tyrimo jautrumas viršija 80%, specifiškumas artimas 100%, o naudojant 16–19 G adatas, jautrumas siekia 92%.

Susiduriama ir su problemomis, kurios riboja praktinį metodo taikymą: atlikus punkciją plona adata dažnai nepavyksta aspiruoti pakankamo citologiniam tyrimui medžiagos kiekio, medžiaga paaimama ne iš mažo naviko, o iš aplinkinių uždegimo apimtų audinių. Net ir paėmus reikiamą medžiagos kiekį, atskirti naviką nuo kasos uždegimo yra sudėtinga. Maža to, Warsaw [92] paskelbė duomenis apie statistškai reikšmingą peritoninės karcinozės padidėjimą po FNB ir navikinio audinio išsivystimą adatos punkcijos kanale. Procedūra gali komplikotis ūminiu pankreatitu, o tai savo ruožtu blogina chirurginio gydymo rezultatus. Šiuo metu FNAC neindikojamas, jei kasos navikas rezekuotinas, tačiau gali būti vertinga tiems, kurie dėl išplitusios ligos nebus operuojami, siekiant patvirtinti diagnozę histologiškai prieš skiriant paliatyvų neoperacinį gydymą. Patologinis diagnozės patvirtinimas privalomas ir įtraukiant pacientus į studijinius tyrimus, o kartais leidžia identifikuoti rečiau pasitaikančius kasos navikus (neuroendokrinius, limfomą, metastazes). Daugelis tyrėjų pastaruoju metu atlieka stulpelinę biopsiją pjaunamąja (angl. *tru-cut*) adata, o tai leidžia iširti medžiagą histologiškai. Šio būdo tikslumas svyruoja nuo 90% iki 100%, specifiškumas yra 100%, metodas sukelia mažai komplikacijų.

Kiti tyrimai – kasos skenavimas, selektyvioji angiografija – buvo gana paplitę ankstesniais metais. Dabar, diferencijuojant kasos vėžį ir lėtinį pankreatitą, kaip rutininiai diagnostikos metodai jie nerekomenduojami [54, 70].

Priešoperacinio tyrimo būdų deriniai

Naudojant daugumą pirmiau minėtų tyrimo būdų galima diferencijuoti piktybines ir nepiktybines kasos ligas 75–90% jautrumu ir 90–95% specifiškumu [42]. Ar galima priešoperacinio ištyrimo tikslumą padidinti įvairių metodų deriniais?

Hunt [56], pasiūlęs naudoti pankreatografiją ir kasos sulčių citologinį tyrimą, skelbė 92% diagnostinį tikslumą. Del Machio [93] 81 paciento serume tyrė CA 19-9, atliko US, KT ir FNAC. Sergantiems kasos vėžiu 54 šios grupės pacientams FNAC buvo tiksliausias tyrimas, jo teigiama ir neigiama prognozinė vertė buvo 100%. Mackie [36], ištyręs 58 vėžiu ir 27 lėtinio pankreatitu sergančius pacientus, paskelbė, kad geriausias neinvazinis tyrimo būdas buvo US, o ERCP, kasos sulčių sudėties ir citologinis tyrimai – informatyviausias tyrimo metodų derinys. Niederau ir Grendell [20] tyrė ERCP, KT, US, serumo CA 19-9 ir FNAC diagnostinę vertę sergant kasos vėžiu. Jų duomenimis, US ir CA 19-9 derinys buvo geriausias, o KT rekomenduotina tik abejotinais atvejais. Ypač dideliu specifiškumu, paneigiant kasos vėžio diagnozę, pasižymėjo US, CA 19-9 ir KT derinys. Autoriai rekomendavo FNAC, kai US ir KT metu navikas įtariamas, o tai, jų nuomone, padeda išvengti nereikalingos laparoskopijos gavus neigiamą atsakymą. CA 19-9 ir US derinys padidino kiekvieno iš tyrimų jautrumą 10–15%, o vėžio diagnozavimo FNAC metodu jautrumas buvo 83%, specifiškumas – 99%.

Intraoperaciniai diagnostikos būdai

Laparoskopija

Intraoperacinę diagnozę dažnai sunkina tai, kad mažą naviką supa dėl uždegimo pakitę audiniai, o kartais visa kasa, sergant vėžiu, yra fibroziškai pakitusi. Manoma, kad jei navikas susiformavo uždegimo apimtam kasos audinyje, tik atlikus rezekcinio pobūdžio operaciją galima galutinai nustatyti diagnozę. Dažnai siūloma pradėti nuo laparoskopijos, o nenustačius karcinozės, pereiti į laparotomiją. Vollmer [94] duomenimis, laparoskopijos būdu rastos metastazės ar išsiskverbimas į kraujagysles 31% ligonių, sergančių kasos vėžiu. Tang [95] tvirtina, kad laparoskopija leidžia išvengti 30% nereikalingų operacijų, nes jos metu randamos prieš operaciją nenustatytos metastazės, karcinozė, lokalus naviko išplitimas į kraujagysles. Laparoskopinė sonoskopija suteikia dar daugiau informacijos ir keičia chirurginio gydymo būdo pasirinkimą 21% pacientų, o 31% pacientų padeda išvengti nereikalingos laparotomijos. Camacho [96] rekomenduoja daryti laparoskopiją su laparoskopine sonoskopija

pacientams, kurių kasos galvos arba kūno navikai didesni nei 4 cm, KT būdu įtariamoms metastazėms, yra ascitas arba kitų išplitusios ligos požymių – klinikiškai požymiai (kacheksija), laboratorinių tyrimų duomenys (hipoalbuminemija), padidėjęs serumo CA 19-9 kiekis.

Laparotomija

Operacijos metu daug vertingos informacijos suteikia kruopšti kasos apčiuopa visiškai mobilizavus kasos galvą ir plačiai atvėrus taukinės maišelį (*bursa omentalis*). Tai leidžia gerai įvertinti ir kasos kūną bei uodegą. Net ir tais atvejais, kai distaliau naviko yra smarkus pankreatitas, paprastai čiuopiami kad ir neryškūs kasos konsistencijos skirtumai. Jei kasos distalinė dalis standi, „gumos“ konsistencijos, o galva kieta – siūloma daryti rezekciją be histologinio patvirtinimo, o jei visa kasa „akmens“ kietumo ir galvos navikas nėra aiškiai nustatomas – pateisinama tolesnė intraoperacinė diagnostika, kad ir kokie būtų priešoperacinio tyrimo duomenys [29].

Tinkama kasos mobilizacija leidžia galutinai įvertinti išplitimą į limfmazgius ir kraujagysles, o kartu ir galimumą rezekuoti. Chirurgas privalo suprasti, kad padarius kasos rezekciją dėl įtariamo vėžio, ligos prognozė, kai galutinai patvirtintas tulžies latakų ar neuroendokrininis navikas, gali būti geresnė, todėl agresyvią chirurginę gydymo taktiką pateisina net tie specialistai, kurie kasos galvos adenokarcinomą mano esant nepagydomą. Didžiulis vaidmuo sprendžiant, rezekuoti ar nerezekuoti, tenka operuojančio chirurgo kvalifikacijai ir patirčiai.

Intraoperacinė sonoskopija (IOUS)

Intraoperacinė sonoskopija plačiai naudojama kepenų ir kasos chirurgų, nes suteikia daug naudingos informacijos [97]. Tačiau diferencijuoti kasos vėžį nuo lėtinio uždegimo yra sudėtinga net ir šiuo būdu. IOUS gerai parodo naviko ir venų (*v. mesenterica superior, v. lienalis, v. portae*) ir arterijų (*a. mesenterica superior, aorta*) santykius, padeda chirurgui nuspręsti, ar galima radikali kasos naviko rezekcija, ar reikės venų rekonstrukcijos. Kartais matomas kasos latakų išsiplėtimas leidžia chirurgui tiksliau pasirinkti kasos rezekcijos vietą. IOUS atliekama laparotomijos arba laparos-

kopijos metu, yra labai jautrus smulkių metastazių, kurios kepenyse nematomos priešoperacinio tyrimo metodais, nustatymo būdas, o jų aptikus kartu patvirtinama ir piktybinė kasos liga [98].

Intraoperacinė biopsija

Intraoperacinė biopsija turėtų būti paskutinis veiksmas patvirtinant diagnozę. Dažniausiai naudojamos ne kraštinės, o stulpelinės biopsijos, kurios, siekiant sumažinti galimų komplikacijų (kraujavimo, pankreatito, pūlinio, fistulės) dažnį, daromos per dvylikapirštę žarną. Rašoma, kad IOUS ir biopsijos plona adata derinys yra labai tikslus diagnozuojant kasos ligą [99]. Vis dėlto skubus histologinis biopsinės medžiagos ištyrimas šaldytų pjūvių metodu (angl. *frozen sections*) gali būti labai sudėtingas. Weiss [100] teigia, kad dauginės intraoperacinės biopsijos gali būti susijusios su greitu intraabdominaliniu kasos vėžio išsivystymu.

Kasos vėžio ir lėtinio pankreatito diagnostikos algoritmas

Šiuolaikinis kasos vėžio ir lėtinio pankreatito chirurginis gydymas iš esmės skiriasi. Lėtinio pankreatito atveju rekomenduojamos dvylikapirštę žarną išsaugančios kasos rezekcijos (Beger, Frey-Smith, Izbicki, Bern operacijos), o vėžio atveju daroma pankreatoduodeninė rezekcija (PDR), dažniausiai papildoma išplėstine limfonodektomija – antro lygio limfmazgių pašalinimu. Tokiems gydymo metodams taikyti reikia itin tikslios patologinės diagnozės, todėl tyrimo būdų pasirinkimas priklauso ne tik nuo konkrečios sveikatos priežiūros įstaigos diagnostinių galimybių, bet ir nuo tyrimą atliekančio specialisto patirties. Svarbią reikšmę pasirenkant diagnostikos algoritmą įgauna ekonominis aspektas – tyrimo kaina.

Svarbiausias vaidmuo nustatant galutinę diagnozę iki šiol tenka chirurgui. Operuodamas jis privalo atsakyti į klausimą: vėžys ar pankreatitas? Šiuo atveju lemia ne atliktų tyrimų jautrumo ir specifškumo rodikliai, o specialisto įsitikinimas ir patirtis atliekant kasos operacijas. Dauguma centrų skelbia puikius rezultatus po PDR ir visiškosios pankreatektomijos net su išplėstine (D2) limfonodektomija, bet ir su vartų venos rezekcija: pooperacinis mirštamumas mažesnis

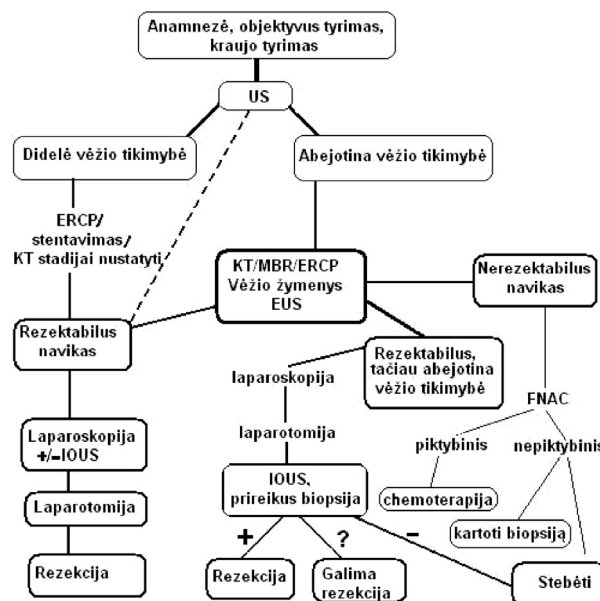
nei 5%, komplikacijų dažnis – 20–50% [4]. Tai iš dalies mažina konkrečios patologinės diagnozės svarbą prieš darant PDR, kitaip tariant, jei visi prieinami priešoperacinio tyrimo būdai išmėginti, o abejonių dėl kasos vėžio išlieka, daroma PDR. Jei kasos naviką galima rezekuoti, ligonis turi galimybę pasveikti. Lėtinio pankreatito atveju rezultatas taip pat bus geras – išnyks ar sumažės skausmas, žinoma tik tuo atveju, kai jis buvo iki operacijos, o jeigu skausmo nebuvo, tokia didelės apimties operacija nepateisinama.

Pacientas, kurio anamnezė, objektyvaus ir rutiniinių kraujo tyrimų duomenys tipiniai, o sonoskopijos būdu randamas židininis kasos galvos darinys, išsiplėtę tulžies ir kasos lataakai, yra priskiriamas didelės vėžio tikimybės grupei. Toliau tirama atliekant kompiuterinę ir (arba) magnetinio rezonanso tomografiją, padedančią nustatyti naviko rezekuojamumą ir ligos išplitimą. Endoskopiniai tyrimai (EGDS ir ERCP) reikalingi tik tada, kai norima atlikti peraugusio skrandį ar dvylikapirštę žarną endoskopiškai matomo naviko biopsiją ar tulžies lataakų stentavimą. Pastarasis indikuojamas sepsio, ūminio cholangito, ilgalaikės geltos, pasireiškiančios krešumo sutrikimu, niežuliu, inkstų funkcijos nepakankamumo, malnutricijos atveju – kai skubiai atlikti operacijos negalima. Jei naviką įmanoma rezekuoti, Taylor [29] siūlo daryti laparoskopiją ir laparotomiją – patvirtinus, kad nėra atokių metastazių, atliekama PDR (pav.). Laparoskopijos vertę pastaruoju metu ypač padidino išsiplėtusios jos galimybės – gerai apžiūrimos visos pilvaplėvės ertmės sritys, taikinės maišelis, biopsijos būdu galima paimti tyrimui audinio. Laparoskopinė intraoperacinė sonoskopija suteikia galimybę ne tik patvirtinti mažas metastazes, bet ir diferencijuoti kasos židininį pokyčių kilmę. Nenutukusiems pacientams galima apsiriboti tik priešoperacine sonoskopija ir doplerio tyrimu, padedančiais identifikuoti kasos galvos srities naviką ir nustatyti jo santykį su kraujagyslėmis – vartų ir viršutine pasaito venomis.

Jei po priešoperacinės sonoskopijos vėžio tikimybė išlieka abejotina, papildomai daromas kompiuterinės arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas (pasirinkimą lemia gydymo įstaigos galimybės). ERCP metu gauti radiologinio tyrimo duomenys ir kasos sul-

čių citologinis tyrimas gali patvirtinti galutinę diagnozę. Vėžio žymuo CA 19-9 kraujo serume ir kasos sultyse taip pat suteikia vertingos papildomos informacijos. US, KT ir MRT būdu nustatomas pažeistas kasos rezekuojamumas. Išaiškėjus, kad naviko negalima rezekuoti, vėžio diagnozei patvirtinti reikalingas citologinis (FNAC) arba histologinis (stulpelinė biopsija pjaunamąja adata) tyrimai, kontroliuojami radiologiniais metodais (US, KT), – tik tai leis skirti chemoterapiją. Jei atsakymas neigiamas, galima pacientą stebėti tris mėnesius, paskui kartojami radiologiniai tyrimai. Vis dėlto, esant vėžio tikimybei ir galimumui rezekuoti naviką, dažniausiai rekomenduojama operacija.

Operacijos metu galutinis sprendimas gali būti pagrįstas sonoskopija, daroma laparoskopijos ar laparotomijos metu, ir biopsija. Jei po šių tyrimų kasos vėžys nepatvirtinamas, galutinai diagnozuojamas lėtinis pankreatitas ir pasirenkamas operacijos būdas. Beje, rezekcinė operacija rekomenduojama tik esant ilgalaikiam smarkiam skausmui, priešingu atveju intervencija baigiama laparotominio pjūvio užsiuvimu, pacientas toliau stebimas. Priimtinas ir dar vienas būdas – išliekant abejonių, chirurgas, kuris pats gali nustatyti galutinę diagnozę 90–95% jautrumu ir specifisku-



Pav. Kasos vėžio ir lėtinio pankreatito diagnostikos algoritmas pagal Taylor [29]

mu [29], gali rezekuoti pažeidimo židinį, kuris, anksčiau tyrimų duomenimis, nebuvo piktybinis. Jei PDR gali būti atlikta saugiai, o mirštamumo ir komplikacijų tikimybė maža, agresyvūs operuojančio chirurgo sprendimai gali padėti nedaugeliui sergančių kasos vėžiu ir potencialiai pagydomų ligonių, gerokai efektyviau gydomų piktybinių neuroendokrininių ir atipinių formų cistadenokarcinomų atvejais, o esant lėtiniam pankreatitui, pasiekti gerą skausmo gydomąjį efektą.

Diskusija

Nors pastaruju metu labai patobulėjo visi radiologiniai kasos židinių pokyčių tyrimo metodai, diferencijuoti lėtinį pankreatitą ir kasos vėžį, ypač ankstyvosiomis jo stadijomis, išlieka sunku. Dažniausiai rekomenduojamų sonoskopijos, kompiuterinės, magnetinio rezonanso tomografijos, serologinių žymenų tyrimų jautrumas ir specifiškumas yra riboti, net ir įvairiais metodų deriniais nepasiekiami 100% jautrumo ar specifiškumo. Tokio diagnostinio tikslumo negarantuoja ir intervenciniai diagnostikos būdai – kasos biopsija, kontroliuojama sonoskopu, kompiuterine tomografija ar endoskopine sonoskopija. Maža to, vėžys gali išsisėti, todėl priešoperacinis ligos morfologinės verifikacijos klausimas nors ir išlieka diskusinis, tačiau būtinas tik esant išplitusiai ligai – nustatant chemoterapijos ar spindulinio gydymo indikacijas.

Remiantis atlikta literatūros šaltinių analize galima teigti, kad mokslinė patirtimi grįsto optimalaus priešoperacinio kasos vėžio ir lėtinio pankreatito diferencinės diagnostikos algoritmo nėra. Suprantama, kad ankstyva ir tiksli kasos židinių pokyčių diferencinė diagnostika būtina siekiant pagerinti gydymo rezultatus, ypač diagnozuojant ankstyvų stadijų vėžinę kasos ligą, kai dar galima pasiekti gerų rezultatų pasirinkant tinkamiausią gydymo būdą, išvengti nereikalingų tyrimo metodų, sumažinant priešoperacinio ištyrimo trukmę, kainą ir galbūt išvengiant invazinių tyrimo būdų, kartu sumažinant jų sukeliamų komplikacijų skaičių. Tolesni tyrimai būtini siekiant rasti optimalių diagnostikos metodų derinį, todėl Vilniaus

universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centre 2005 metais pradėtas randomizuotas perspektyvusis kontroliuojamas kasos židinių pokyčių diagnostikos metodų tyrimas (Lietuvos bioetikos komiteto leidimas Nr. 28, išduotas 2005 m. gegužės 27 d.). Tyrimo tikslas – palyginti dviem ligonių grupėms taikomus diagnostinius tyrimo metodus pagal kasos židinių pokyčių diferencinės diagnostikos tikslumą, siekiant nustatyti ankstyvos stadijos kasos vėžį ir navikinio proceso išplitimą (operabilumą). Pagrindiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai – sonoskopiškai nustatytas židininis kasos pakitimas, rašytinis paciento sutikimas dalyvauti tyrime, amžius nuo 18 iki 80 metų. Atmetimo kriterijai – nėštumas, amžius iki 18 metų ir per 80 metų, dekompensuotos širdies, plaučių, inkstų ligos, kontraindikacija atlikti operaciją. Galutinė diagnozė patvirtinama planiniu histologiniu operacinės medžiagos ištyrimu, todėl visi į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems nebus daromas planinis morfologinis rezekuotos medžiagos tyrimas, nebus vertinami. Sutikusieji dalyvauti tyrime atsitiktiniu būdu suskirstomi į kontrolinę (A) ir tiriamąją (B) grupes. Pirmosios grupės pacientams, be sonoskopijos, papildomai daroma endoskopinė sonoskopija, kontrastinė kompiuterinė tomografija, tiriami vėžio žymenys CA 19-9 ir CEA kraujo serume. Antrosios, tiriamosios, grupės pacientams prieš operaciją daromi sonoskopijos ir endoskopinės sonoskopijos tyrimai, operacijos metu – intraoperacinė sonoskopija, intraoperacinė stulpelinė biopsija, kontroliuojama sonoskopu, ir skubus histologinis gautos medžiagos tyrimas. Gavus galutinį planinį histologinio tyrimo atsakymą, bus įvertinti ne tik kiekvieno iš atliktų tyrimų bendri ligos diagnostinio tikslumo rodikliai, bet ir išplitimas į gretimus organus, kraujagysles, tulžies, kasos latakus, vėžio atveju – naviko dydis (T), metastazavimas į limfmazgius (N) ir atokius organus (M). Atlikę tyrimą, kurio preliminarūs rezultatus ketiname skelbti 2006 metų pabaigoje, ir išsiaiškinę kiekvieno iš naudotų metodų ir jų derinių patikimumo kriterijus, rekomenduosime optimalių kasos židinių pokyčių diferencinės diagnostikos algoritmą.

LITERATŪRA

1. Zins M, Fontanelle L, Lenoir S, Gayet B, Palau R. Tumeurs malignes et rares du pancréas. In: Vilgrain V, Menu Y. Imagerie du foie, des voies biliaires, du pancréas et de la rate. Flammarion Medisine-Sciences Paris 2002; p. 303–323
2. Izbicki JR, Bloechle C, Limmer JC, Knoefel WT. Surgery in chronic pancreatitis. In: Johnson CD, Imrie CW (Eds). Pancreatic Diseases. Towards the Year 2000. London: Springer-Verlag, 1999; p.155–225.
3. Evans JD, Morton DG, Neoptolemos JP. Chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Postgrad Med J* 1997; 73: 543–548.
4. Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien P-A. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Annals of Surgery* 2002; 236(2): 137–148.
5. Stephen J, Kuhn J, O'Brien. Surgical morbidity, mortality, and long-term survival in patients with peripancreatic cancer following pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 1997; 174: 600–603.
6. Willett CG, Czito BG, Bendell JC, Ryan DP. Locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4538–4544.
7. Ahmedin J, Mirray J, Ward R, Samuels A, Ram C, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10–30.
8. Kurtinaitis J, Aleknavičienė B, Tamošauskienė J. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. 2003 metai (apskaitos duomenys). Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, 2004; p. 44.
9. Carter DC. Cancer of the head of pancreas or chronic pancreatitis? A diagnostic dilemma. *Surgery* 1992; 111: 602–603.
10. Boyd EJ, Rinderknecht H, Wormsley KG. Laboratory tests in the diagnosis of the chronic pancreatic diseases. Part 6: Differentiation between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Int J Pancreatol.* 1988; 3: 229–240.
11. Kim SM, Kim SH, Choi SY, Kim YC. Surgical treatment of periampullary cancer-review of 766 surgical experiences of 8 hospitals. *J Korean Med Sci* 1992; 7(4): 297–303.
12. Wharton SM, Rahman Z, Jonson CD. Missed curable carcinoma of the pancreas presenting as chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 1997; 73: 577–579.
13. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavalini G. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl J Med* 1993; 328: 1433–1437.
14. Jones BA, Langer B, Taylor BR. Periampullary tumors. Which ones should be resected? *Am J Surg* 1985; 149: 46–52.
15. Katsinelos P, Xiarchos P, Koutras C. Pancreatic adenocarcinoma on the dorsal part of the pancreas divisum presenting as acute recurrent pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 400–402.
16. Mao C, Pour PM, Howard JM. Glucagonoma associated with calculous pancreatitis. *HPB Surg* 1996; 9: 7–81.
17. Simpson WF, Adams DB, Metcalf JS. Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors presenting as pancreatitis: report of four cases. *Pancreas* 1988; 3: 223–231.
18. Lankisch PG, Mahlke R, Graf D. Painless acute pancreatitis mimicking pancreatic carcinoma. *Pancreas* 1995; 10: 413–414.
19. Weinstein DP, Wolfman NT, Weinstein BJ. Ultrasonic characteristics of pancreatic tumors. *Gastrointest Radiol* 1979; 4: 245–251.
20. Niederau C, Grendel JH, Weinstein BJ. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7: 66–86.
21. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S. “Mass-forming” pancreatitis masquerades as pancreatic carcinoma. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 27–35.
22. Simeone JF. Focal pancreatic masses. Carcinoma or pancreatitis? *J Clin Gastroenterol.* 1986; 8: 217–219.
23. Yamaguchi K, Tanaka M. Groove pancreatitis masquerading as pancreatic carcinoma. *Am J Surg* 1992; 163: 312–316.
24. Wolfmann NT, Ramquist NA, Kastaedt N. Cystic neoplasms of the pancreas: CT and Sonography *ARJ* 1982; 138: 37–41.
25. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7: 66–86.
26. Ozawa Y, Numata K, Tanaka K, Ueno N, Kiba T, Hara K, Morimoto M, Sakaguchi T, Sekira H, Kubota T, Shimada H, Nakatani Y. Contrast-enhanced sonography of small pancreatic mass lesions. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 983–991.
27. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, Nakaoka R, Kawasaki T. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004; 53: 854–859.
28. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Morita K. Inflammatory pancreatic masses: differentiation from ductal carcinomas with contrast enhanced sonography using carbon dioxide microbubbles. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 1263–1267.
29. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences. *World J Surg* 2003; 27: 1249–1257.
30. Tomiyama T, Ueno M, Tano S, Wada S, Kimura K. Assessment of arterial invasion in pancreatic cancer using color Doppler ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996 Jul; 91(7): 1410–1416.
31. Ueno N, Tomiyama T, Tano S, Wada S, Miyata T. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of portal vein invasion in patients with pancreatic cancer. *J Ultrasound Med* 1997; 16(12): 825–830.

32. Wyatt SH, Fishmann EK. Spiral CT of the pancreas. *Semin Ultrasound CT MR* 1994; 15: 122–132.
33. Zeman RK, Silverman PM, Asacher SM. Helical spiral CT of the pancreas and biliary tract. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 887–902.
34. Nghiem HV, Freeny PC. Radiologic staging of pancreatic adenocarcinoma. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 71–79.
35. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyer P, Fishman EK. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995; 197: 381–385.
36. Furchman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 1994; 167: 104–111.
37. Axon ATR. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in chronic pancreatitis: Cambridge classification. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 39–50.
38. Ferrucci JT, Wittenberg J, Black EB. Computed body tomography in chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 51–64.
39. Malfertheiner P, Büchler M. Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 51–64.
40. Andersen H, Effersoe II, Tjalve E. CT for assessment of pancreatic and periampullary cancer. *Acta Radiol* 1993; 34: 569–572.
41. Megibow AJ, Zhou XII, Rotterdam H. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability – report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1995; 195: 327–332.
42. Niederau C, Grendel JH, Weinstein BJ. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7: 66–86.
43. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R. Diagnosis of pancreatic cancer using FDG PET – usefulness and limitations in “clinical reality”. *Ann Nucl Med* 2003; 17(4): 261–279.
44. Murcia NM, Jeffrey BR, Beaulieu FC, Li PCK, Rubin DG. Multidetector CT of the pancreas and bile duct system: value of curved planar reformations. *Am J Roentgenol* 2001; 173: 689–693.
45. Kalra M, Maher MM, Mueller PR, Saini S. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *Br J Radiol* 2003; 76: 857–865.
46. Grenacher L, Thorn M, Knaebel HP, Vetter M, Hasenpflug P, Kraus T, Meinzer HP, Büchler MW, Kauffmann GW, Richter GM. The role of 3-D imaging and computer-based postprocessing for surgery of the liver and pancreas. *Fortschr Röntgenstr* 2005; 177: 1219–1226.
47. Foley WD, Steward ET, Lawson TL. Computed tomography, ultrasonography, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatic disease: a comparative study. *Gastrointest Radiol* 1980; 5: 29–35.
48. Domagk D, Wessling J, Reimer P, Hertel L, Poremba C, Senninger N, Heinecke A, Domschke W, Menzel J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1690–1691.
49. Schlauch D, Kohler B, Riemann JF. Double-duct-sign – is it always cancer? *Endoscopy* 1993; 25: 489–490.
50. Cotton PB. ERCP: progress report. *Gut* 1977; 18: 316–341.
51. Kozarek RA. Direct pancreatoscopy. *Gastrointest. Endoc. Clin. North Am.* 1995; 5: 259–267.
52. Jung M, Zipf A, Schoonbroodt D. Is pancreatoscopy of any benefit in clarifying the diagnosis of pancreatic duct lesions? *Endoscopy* 1998; 30: 273–280.
53. Wight CO, Zaitoun AM, Boulton-Jones JR, Dunkley C, Beckingham IJ, Ryder SD. Improving diagnostic yield of biliary brushing cytology for pancreatic cancer and cholangiocarcinoma. *Cytopathology* 2004; 15: 87–92.
54. Schwarz M, Pauls S, Sikoranski R. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumours still effective? *Am J Surg* 2001; 182: 243–249.
55. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens Statement Jan 14–16 2002*; 19: 1–26.
56. Hunt DR, Blumgart LH. Preoperative differentiation between carcinoma of the pancreas and chronic pancreatitis: the contribution of cytology. *Endoscopy* 1982; 14: 171–173.
57. Hatfield AR, Smithies A, Wilkins E. Assessment of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) and pure pancreatic juice cytology in patients with pancreatic disease. *Gut* 1976; 17: 14–21.
58. Malesci A, Evangelista A, Mariani A. CA 19-9 in serum and pancreatic juice: its role in the differential diagnosis of resectable pancreatic cancer from chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1988; 3: S119–S123.
59. Ishimaru S, Itoh M, Hanada K. Immuno-cytochemical detection of p53 protein from pancreatic duct brushings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2233–2239.
60. Iwao T, Hanada K, Tshuhida AS. The establishment of a preoperative diagnosis of pancreatic carcinoma using cell specimens from pancreatic duct brushing with special attention to p53 mutations. *Cancer* 1998; 82: 1487–1494.
61. Gentiloni N, Caradonna P, Costamagna G. Pancreatic juice 90K and serum CA 19-9 combined determination can discriminate between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1069–1072.

62. Suehara N, Mizumoto K, Tanaka M. Telomerase activity in pancreatic juice differentiates ductal carcinoma from adenoma and pancreatitis. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2479–2483.
63. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Hirokawa N, Ichimura T, Syonai T, Yama N, Someyya M, Nakata K, Sakata K, Hereyama M. Pancreas: imaging diagnosis with color/power Doppler ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and intraductal ultrasonography. *EJR* 2001; 38: 94–104.
64. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Multidetector Spiral CT in the Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 844–850.
65. Kaufman ER, Sivak MV. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 214–219.
66. Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 1–8.
67. Queneau PE, Sauve G, Koch S. The impact on clinical practice of endoscopic ultrasonography used for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. *J Pancreas* 2001; 2: 98–104.
68. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(6): 786–791.
69. Rosch T, Dittler HJ, Strobel K, Meining A, Schusdziarra V, Lorenz R, Allescher HD, Kassem AM, Gerhardt P, Siewert JR, Hofler H, Classen M. Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion in the staging of cancer of the head of the pancreas: a blind reevaluation of videotapes. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(4): 469–477.
70. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association Clinical Practice and Practice Economics Committee, Approved by the Committee in March 1999 and by the AGA Governing Board in May 1999. *Gastroenterology* 1999; 117(6): 1464–1484.
71. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Multidetector Spiral CT in the Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 844–50.
72. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, van Velse A, Webb J. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; 44: 720–726.
73. Wiersema M, Vilmann P, Giovannini M. Prospective multicenter evaluation of EUS-guided fine needle aspiration biopsy (FNA) diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 432 abstr.
74. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Douglas T, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(5): 690–695.
75. Ito K, Koike S, Matsunaga N. MR imaging of pancreatic diseases. *European J Radiol* 2001; 38: 78–93.
76. Johnson PT, Outwater EK. Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatitis: dynamic MR imaging. *Radiology* 1999; 212: 213–218.
77. Semelka RC, Ascher SM. MR imaging of the pancreas. *Radiology* 1993; 188: 593–602.
78. Semelka RC, Simm FC, Recht MP. MR imaging of the pancreas at high field strength: comparison of six sequences. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 966–971.
79. Steiner R, Stark DD, Hahn PF. Images of pancreatic neoplasms: comparison of MR and CT. *Am J Roentgenol* 1989; 152: 487–491.
80. Gabata T, Matsui O, Kadoya M. Small pancreatic adenocarcinomas: efficacy of MR imaging with fat suppression and gadolinium enhancement. *Radiology* 1994; 193: 683–688.
81. Grenacher L, Klauss M, Dukic L, Delorme S, Knaebel HP, Dux M, Kauczor HU, Büchler MW, Kauffmann GW, Richter GM. Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT – a prospective study. *Rofo* 2004; 176(11): 1624–1633.
82. Ito K, Blasbalg R, Hussain SM, Mitchell DG. Portal vein and its tributaries: evaluation with thin-section tree-dimensional contrast-enhanced dynamic fat-suppressed MR imaging. *Radiology* 2000; 215: 381–386.
83. Diehl SJ, Lehmann KJ, Gaa J, McGill S, Hoffmann V, Georgi M. MR. Imaging of Pancreatic Lesions: Comparison of Manganese-DPDP and Gadolinium Chelate. *Investigative Radiology* 1999; 34(9): 589–595.
84. Freiss H, Langhans J, Ebert M. Diagnosis of pancreatic cancer by 2(18F) fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *Gut* 1995; 36: 771–777.
85. Kasperk RK, Riesener KP, Wilms K. Limited value of positron emission tomography in treatment of pancreatic cancer: surgeon's view. *World J Surg* 2001; 25: 1134–1139.
86. Hamori J, Arkosy P, Lenkey A. The role of different tumor markers in the early diagnosis and prognosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *Acta Chir Hung* 1997; 36: 125–127.
87. Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, Bouvet M. An Evidence-Based Approach to the Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer. *Pancreatology* 2005; 5: 576–590.
88. Moore PS, Orlandini S, Zamboni G, Capelli P, Rigaud G, Falconi M, Bassi C, Lemoine NR, Scarpa A. Pancreatic tumours: molecular pathways implicated in ductal cancer are involved in ampullary but not in exocrine nonductal or endocrine tumorigenesis. *Br J Cancer* 2001; 84: 253–262.

89. Hiyama E, Kodama T, Shinbara K, Iwao T, Itoh M, Hiyama K, Shay JW, Matsuura Y, Yokoyama T. Telomerase activity is detected in pancreatic cancer but not in benign tumors. *Cancer Res* 1997; 57: 326–331.

90. Kumbasar B, Acunař B. Interventional radiology in inflammatory pancreatic disease. *Europ J Radiol* 2001; 38: 133–136.

91. Di Stasi M, Lencioni R, Solmi L, Magnolfi F, Caturelli E, De Sio I. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1329–1333.

92. Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161: 26–29.

93. Del Maschio A, Vanzulli A, Sironi S. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. *Radiology* 1991; 178: 95–99.

94. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, Teefey SA, Linehan DC, Soper NJ, Eagon CJ, Strasberg SM. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg* 2002; 235(1): 1–7.

95. Tang CN. Use of diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the management of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Coll Surg HK* 2001; 5: 19–24.

96. Camacho D, Reichenbach D, Duerr GD, Venema TL, Sweeney JF, Fisher WE. Value of laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *JOP* 2005; 6(6): 552–561.

97. Smith SJ, Vogelzang RL, Donovan J. Intraoperative sonography of the pancreas. *ARJ* 1985; 144: 557–562.

98. Alberta A, Dattola P, Littori F. Intraoperative ultrasonography in the staging of pancreatic head neoplasms. *Chir Ital* 2002; 54: 59–64.

99. Klöppel G, Lingenthal G, Klapdor R. Morphologische Kriterien zum Wachstumsverhalten des Pankreaskarzinoms. Experimentelle und klinisch-patohologische Untersuchungen. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109: 702–708.

100. Weiss SM, Skibber JM, Mohiuddin M. Rapid intra-abdominal spread of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1985; 120: 415–416.

Gauta: 2006-03-15

Priimta spaudai: 2006-05-10