

A krónikus pancreatitis és a pancreascarcinoma differenciáldiagnózisa

Czakó László

A pancreascarcinoma rossz prognózisáért elsősorban a késői diagnózis okolható. A krónikus pancreatitist és a pancreascarcinomát nehéz elkülöníteni, mert a két kórkép hasonló klinikai tüneteket és morfológiai eltéréseket okoz. Krónikus pancreatitis esetén emellett fokozott a malignitás kialakulásának kockázata, tehát a két betegség együtt is előfordulhat. Az utóbbi évtizedben olyan új képalkotó eljárások (multidetektoros komputertomográfia, mágneses rezonanciás kolangiopankreatográfia, endoszkópos ultrahangvezérelt vékonytű-aspiráció, pozitronemissziós tomográfia-komputertomográfia) és molekuláris genetikai vizsgálatok kerültek be a klinikai gyakorlatba, amelyek új alapokra helyezték a két kórkép differenciáldiagnózisát.

A jelen közlemény evidence based irodalmi adatok alapján áttekintést ad a pancreascarcinoma és a krónikus pancreatitis elkülönítő diagnózisának legújabb lehetőségeiről.

pancreascarcinoma, krónikus pancreatitis, differenciáldiagnózis, endoszkópos ultrahangvezérelt vékonytű-aspiráció, pozitronemissziós tomográfia-komputertomográfia, endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia, mágneses rezonanciás kolangiopankreatográfia, CA 19-9

THE DIFFERENTIATION OF CHRONIC PANCREATITIS FROM PANCREATIC CANCER

The poor prognosis of pancreatic cancer is mainly due to late diagnosis. The differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis is difficult, because the two diseases cause similar clinical symptoms and morphological alterations. Furthermore, chronic pancreatitis is associated with an increased risk of malignant transformation, thus the two diseases may be present simultaneously. The recent developments in molecular genetic tests and in imaging techniques, such as multidetector computed tomography, magnetic resonance cholangio-pancreatography, endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and positron emission tomography/computed tomography, have fundamentally transformed the differentiation of the two disorders.

This paper provides a systematic review of the recent evidence-based results concerning the differentiation of pancreatic cancer and chronic pancreatitis.

pancreatic cancer, chronic pancreatitis, differentiation, ultrasound-guided fine needle aspiration, positron emission tomography/computed tomography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, magnetic resonance cholangiopancreatography, CA 19-9

dr. Czakó László (levelezési cím/correspondence): Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika/University of Szeged, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine; H-6701 Szeged, Pf. 427. E-mail: czal@in1st.szote.u-szeged.hu

Érkezett: 2006. szeptember 20. Elfogadva: 2007. január 23.

A pancreas leggyakoribb malignus daganata az adenocarcinoma, amelynél az ötéves túlélés az összes daganat közül a legalacsonyabb, mindössze 3-5%.

A pancreas leggyakoribb malignus daganata a vezeték hámsajtjeiből kiinduló adenocarcinoma, amely a pancreas malignomáinak 95%-át teszi ki. A pancreas adenocarcinomájának ötéves túlélése a legalacsonyabb az összes daganat közül, mindössze 3–5%. A rossz prognózist a késői diagnózis magyarázza: a kórismézés idején a betegek közel 90%-a már inoperábilis. A korai diagnózis és a daganat reszekciója adja a legjobb esélyt a túlélésre. Korai stádiumú carcinoma esetén az átlagos túlélés 18 hónap, és az ötéves túlélés eléri a 21%-ot (1, 2).

A képpalkotó eljárások fejlődése ellenére a krónikus pancreatitist és a pancreascarcinomát nehéz elkülöníteni, a diagnosztikus késelem pedig inadekvát kezeléshez vezet. Még a specializált centrumokban is 10%-ban carcinomát igazol a reszekátum szövettani vizsgálata olyan betegeknél, akik krónikus pancreatitis miatt kerültek műtétre (3). A két kórkép hasonló klinikai tüneteket okoz (4, 5). A carcinoma nagyrészt (70%) a pancreasfejre lokalizálódik. A hasnyálmirigy krónikus gyulla-

dása az esetek egy részében a szerv körülírt megnagyobbodását eredményezheti (fokális pancreatitis), ami leggyakrabban szintén a pancreas feji részén jelentkezik. A képpalkotó vizsgálatok során látható pancreasfej-kiszélesedés („pancreatic head mass”) tehát lehet mind benignus, mind malignus kórkép következménye. További morfológiai eltérések, mint a Wirsung-vagy az epevezeték tágulata, a parenchyma atrophiaja, csökkent kontrasztanyag-halmozása ugyancsak mindkét kórképben előfordulhat. A két kórkép elkülönítése problémát okoz azokban az újonnan felfedezett kórfolyamatokban, ahol a képpalkotó eljárások térszűkítő folyamatot mutatnak a pancreasban, de azoknál az ismeretlen krónikus pancreatitises betegeknél is, akiknél fokozott a pancreascarcinoma kialakulásának a kockázata. Mint minden krónikus gyulladásos folyamat, a krónikus pancreatitis is növeli a carcinoma kialakulásának a rizikóját. A krónikus pancreatitis 20 éves fennállása esetén a betegek 4%-ában alakul ki pancreascarcinoma, ami az átlagpopuláció carcinomarizikójához képest 15-20-szoros növekedést jelent. Mivel a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás relatíve ritka betegség, a pancreascar-

cinomás esetek csak kis (5-6%) részében mutatható ki (6).

Az öröklődő pancreatitis ritka, a krónikus pancreatitises esetek 1%-át teszi ki, autoszomális, domináns öröklődésmentű, penetranciája 80%-os. A betegséget a kationos tripszinogén gén mutációja okozza, miáltal a mutáns tripszinmolekulák ellenállnak az inaktivációnak és a pancreason belül más emésztőenzimeket aktiválva akut pancreatitist hoznak létre. A kórkép 10–20 éves korban manifesztálódik visszatérő akut pancreatitisek formájában, ami végül krónikus pancreatitisebe progrediál. Ezeknél a betegeknél a pancreascarcinoma kialakulásának kockázata 50-szerese az átlagpopulációénak, azaz 70 éves korra a betegek 40%-ában alakul ki daganat. Ráadásul e betegeknél a carcinoma 20 évvel korábban, átlagosan az 50-es életévekben jelentkezik (7).

A *cystás fibrosis* a leggyakoribb öröklődő metabolikus rendellenesség. A betegek várható túlélése az utóbbi évtizedekben jelentősen megnőtt, így a pancreascarcinoma fokozott rizikójával itt is számolni kell (8).

A pancreascarcinoma és a krónikus pancreatitis elkülönítését a klinikum, továbbá a biokémiai és képpalkotó vizsgálatok segítik.

Klinikum

A két kórkép leggyakoribb klinikai tünetei – hasi fájdalom, fogyás, sárgaság – megegyeznek (1. táblázat). A fájdalom mindkét esetben hasonló: az epigastriális régióban jelentkezik, a hátba sugárzik és tartós. Jellemzősége, hogy guggoló helyzetben vagy előrehajolva enyhülhet, míg fekvő, valamint ülő helyzetben erősödik. Krónikus pancreatitiseben a fájdalom az évek előrehaladtával, a parenchyma pusztulásával párhuzamosan, fokozatosan csökken (9). Ezért, ha évekkal a diagnózist követően a krónikus pancreatitises beteg állapota romlik, fájdalom fokozódik, és ez nem tudható be akut recidívának, pseudocysta képződésének, akkor carcinoma lehetőségére kell gondolni. Enzimszubsztitúciós kezeléssel nem befolyásolható fogyás, epeúti vagy duodenumobstrukció kifejlődése, migráló thrombophlebitis is lehet a malignus folyamat első jele. A testsúlycsökkenés főleg az étkezés okozta fájdalom, másrészt a maldigestio következménye. A sárgaság általában a betegségek előrehaladott stádiumában, a choledochus intrapancreaticus szűkülete miatt alakul ki, azonban a közös epevezeték mentén elhelyezkedő, kis méretű, még operábilis pancreasdaganat első és kizárólagos tünete lehet.

A carcinomás esetek 10%-ában fellelhető a betegség családi előfordulása, amely a családi anamnézis jelentőségére hívja fel a figyelmet.

Tumormarkerek

A pancreascarcinoma diagnózisában a tumormarkerek közül a szénhidrátantigén (CA) 19-9 az arany standard. A CA 19-9 egy mucinszerű, a tumorsejtek által

1. TÁBLÁZAT

A pancreascarcinoma és a krónikus pancreatitis leggyakoribb klinikai jellemzői

Tünetek	Pancreascarcinoma (%)	Krónikus pancreatitis (%)
Fájdalom	79	53
Fogyás	85	43
Sárgaság	47	21
Cukorbetegség	6	32

termelt, úgynevezett tumorasszociált sejtfelszíni antigén, amely szializált formában tartalmazza a Lewis- (a) antigént. Metaanalízis alapján a CA 19-9 meghatározásának szenzitivitása 81% (69–93%), specificitása 90% (76–99%) 37 U/ml normálérték mellett (10). Korai, 3 cm-nél kisebb pancreascarcinómák esetén kisebb (55%) az érzékenység. A módszer nem informatív a populáció 5%-át kitevő Lewis a-/b- vércsoportú egyének esetében, akik enzimhiány miatt nem képesek a marker szintézisére. A CA 19-9 tumormarker nem specifikus pancreascarcinómára; emelkedett szintek mérhetők más, főleg előrehaladott stádiumú gastrointestinalis malignomákban. Olyan nem malignus betegségekben, mint a májcirrhosis, a cholangitis, a cholestasis, az akut és krónikus pancreatitis a CA 19-9 szintje szintén emelkedhet, de csak mérsékelten (<60 U/ml), szemben a carcinomás betegekben észlelt extrém magas értékekkel. Így magasabb normálérték megválasztása esetén a specificitás jelentősen fokozható, sajnos a szenzitivitás párhuzamos csökkenése mellett (11). *Nouts* és munkatársai 300 U/ml küszöbértéket javasolnak, amely még cholestasis esetén is megbízhatóan (specificitás: 87–95%) képes a pancreas benignus és malignus betegségeinek az elkülönítésére (12). A CA 19-9 pancreasnedvből történő meghatározása tovább növeli a pancreascarcinoma és a krónikus pancreatitis elkülönítésének hatékonyságát (13).

A szöveti polipeptidre specifikus antigén (TPS) a citokeratin 18 specifikus epitópjának felel meg. Szemben a CA 19-9-cel, amely a tumor méretével korrelál, a TPS a daganat aktivitásával és növekedési ütemével áll összefüggésben; így a két tumormarker kiegészítheti egymást a diagnosztikában. 200 U/l küszöbérték alkalmazása esetén a marker 97%-os szenzitivitással és 98%-os specificitással képes a pancreascarcinoma és a krónikus pancreatitis elkülönítésére (14).

Képkötő vizsgálatok

Komputertomográfia

A komputertomográfia (CT) az utóbbi két évtizedben jelentős technológiai fejlődésen ment keresztül. 1989-ben „debütált” a spirál- (helikális) CT, amely még egy detektorral bírt. 1998-ban jelent meg a több sorban elhelyezkedő detektorokat használó 16 szeletes (multidetektoros, multislice) CT (MDCT), amely jobb felbontású, háromdimenziós képkötést tett lehetővé. A pancreas térszűkítő folyamatának gyanúja esetén a 0,5–1,25 mm vékony szeletek leképezésére alkalmas spirál-CT, vagy ha hozzáférhető, akkor az MDCT az első választandó képkötő vizsgálat. A natív CT-felvételeken mind a pancreascarcinoma, mind a krónikus pancreatitis okozta térfoglalás a környező normális parenchymával azonos denzitású. Kontrasztanyag adása után a hypovascularisált tumor a környezeténél kisebb mértékben veszi fel a kontrasztanyagot, s ez főleg a parenchymás fázisban látható a legjobban. Fibrosis következtében krónikus pancreatitisben is csök-

2. TÁBLÁZAT

A Wirsung-vezeték morfológiája pancreascarcinoma és krónikus pancreatitis esetén (16)

I. típus

A Wirsung-vezeték obstrukciója proximalis dilatációval vagy a nélkül.

IIa típus

A térszűkítő folyamaton belül egyenetlen kontúrú Wirsung-vezeték-szűkület.

IIb típus

A térszűkítő folyamaton belül sima kontúrú Wirsung-vezeték-szűkület.

III. típus

A Wirsung-vezeték dilatációja szűkület nélkül.

IV. típus

Diffúz morfológiai eltéréseket mutató Wirsung-vezeték.

Az I. és IIa típusú eltérések pancreascarcinómára, a IIb, III. és IV. típusúak krónikus pancreatitisre jellemzőek.

kenhet a kontrasztanyag-felvétel, de nem olyan mértékben, mint a carcinoma esetén (15, 16).

Meszesedés a térszűkítő folyamatban vagy kő jelenléte a vezetékben jellegzetes kép krónikus pancreatitisben, míg a centrális necrosis vagy az erek inváziója inkább pancreascarcinoma esetén figyelhető meg. A pancreasvezeték morfológiája is segítségünkre lehet a két kórkép elkülönítésében. CT-kolangiopankreatográfiás képek generálása lehetővé teszi a vezeték falának részletdús megjelenítését. Mindkét folyamat következtében obstruálódhat a Wirsung-vezeték, proximalis tágulatot okozva. Malignitásra utal a Wirsung-vezeték teljes obstrukciója, vagy a térszűkítő folyamaton belüli egyenetlen kontúrú szűkület. Ezzel szemben a sima kontúrú szűkület vagy az obstrukció hiánya inkább krónikus pancreatitisre jellemző (2. táblázat). Krónikus pancreatitisben a hegesedés okozta distorsio miatt a szűkulettől proximalisan a tágult vezeték szakasz egyenetlen kontúrú, míg pancreascarcinoma esetén a tágult vezeték kontúrja sima. A vezeték tágulatának morfológiája azonban nem teszi lehetővé a két kórkép biztos elkülönítését, különösen nem krónikus pancreatitisben kialakult malignitás esetén. Összességében a CT szenzitivitása 84%-os és specificitása 95%-os a pancreascarcinoma és a krónikus pancreatitis differenciáldiagnózisában (15).

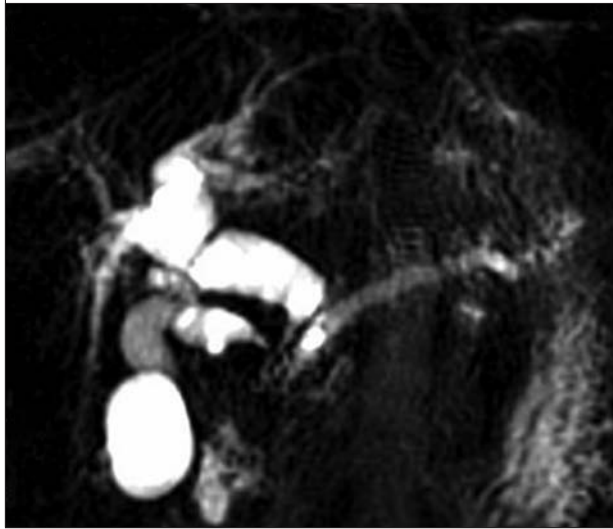
Krónikus pancreatitisben a fájdalom az évek előrehaladtával, a parenchyma pusztulásával párhuzamosan, fokozatosan csökken.

Mágneses rezonanciás képkötés

A technikai fejlődés eredményeként a mágneses rezonanciás képkötés (MRI) valamivel kisebb elváltozások felismerésére is képes, mint a CT. További előnye, hogy nem invazív, nincs sugárterhelés. A pancreas parenchymáját ábrázoló szekvenciák mellett az MR-

1. ÁBRA

*MR-kolangiopankreatográfia
63 éves férfi beteg ismétlődő hányások, állandó felhasi
fájdalmak, fogyás miatt került felvételre. Kórelőzmé-
nyében recidív pancreatitisiek szerepeltek. A hasi ultra-
hangvizsgálat diffúz, durva rögös pancreast, valamint
tágabb intra- és extrahepaticus epevezeték igazolt.
MRCP-vizsgálat során a T2-súlyozott felvételeken a
pancreasfejen mind a Wirsung-vezeték, mind a chole-
dochus cérvastágúságú (double duct sign), proxi-
malisan mindkét vezetékrendszer tágabb. A T1-súlyo-
zású felvételek nem mutattak térszűkítő folyamatot. A
műtét, illetve a szövettani vizsgálat során sem igazoló-
dott malignitás*



kolangiopankreatográfia segítségével (MRCP) a pancreas- és epevezeték, az MR-angiográfiával a környező ereket tudjuk ábrázolni. Az úgynevezett „all in one” MR-technika révén lehetővé válik a pancreasrégió min-

denre kiterjedő részletes vizsgálata (17, 18). Mind a pancreascarcinoma, mind a krónikus pancreatitis a normális parenchymához képest csökkent jelintenzitású területként látható a T1-súlyozású felvételeken. Gadolínium-kontrasztanyag adása után mindkét kórképben csak a késői fázisokban jelentkezik kismértékű jelintenzitás-fokozódás. A carcinomára nem jellemző meszesedés nem ábrázolódik jól az MR-felvételeken. Mindezek alapján nehéz a két kórkép elkülönítése a hagyományos gadolíniumkontrasztos MR-szekvenciák segítségével. Segítheti azonban a differenciálást, hogy a jelintenzitás nagyobb mértékben csökken pancreascarcinoma esetén, mint krónikus pancreatitisben.

A biliopancreaticus rendszert kontrasztanyag adása nélkül ábrázoló MRCP-szekvenciák is hozzájárulhatnak a két kórkép elkülönítéséhez: pancreasfejcarcinoma az epe- és a Wirsung-vezeték együttes, egyenetlen kontúrú szűkületét okozza (double duct sign). Ez a kettős csatornára utaló jel any-

nyira jellegzetes, hogy ha a tumorszövet nem ábrázolódik a képképző vizsgálatok során, akkor is a pancreasfej térszűkítő folyamatára kell, hogy felhívja a figyelmet (18, 19). A kettős csatorna jele a pancreascarcinoma ismérve, de krónikus pancreatitisben is kialakulhat (1. ábra). Ezzel szemben a kiszélesedett pancreasfejen áthaladó nem vagy csak mérsékelten szűkebb, de sima kontúrú vezeték („penetrating duct sign”) a tumort utánzó krónikus pancreatitis jellegzetes jele (20). A kiszélesedett pancreasfejen a vezeték bunkós, tágabb mellékágai is krónikus pancreatitis mellett szólnak.

Összességében az MR-képképzés szenzitivitása 95%, specificitása viszont csak 82%-os a pancreascarcinoma elkülönítő diagnózisában (17).

A jelenlegi CT- és MR-technikák birtokában MR-vizsgálat végzése a következő esetekben indikált:

- nem informatív CT-vizsgálat,
- jódos kontrasztanyaggal szembeni érzékenység,
- veseelégtelenség,
- a biliopancreaticus rendszer ábrázolása (pancreascarcinoma krónikus pancreatitis elkülönítése),
- cysticus elváltozások (cystadenocarcinoma, intra-ductalis papillaris mucinosus tumorok, pseudocysta) differenciáldiagnosztikája.

A pancreasvezeték belső felszínének háromdimenziós, nem invazív ábrázolására képes MR virtuális pancreatoszkópia egy további lehetőség lehet a jövőben a pancreasbetegségek dignitásának tisztázásában (21).

Endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia

Mivel a pancreas-adenocarcinoma a pancreasvezeték hámszéljéből indul ki, az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfiás (ERCP) vizsgálat, amely a morfológiai vizsgálóeljárások közül egyedül képes a pancreasvezeték direkt vizualizálására, az egyik legszenzitívebb módszer. Pancreascarcinoma esetén a leggyakrabban eltérés a pancreatogrammon a Wirsung-vezeték irregularis szűkülete proximális tágulattal és az oldalágak eltűnésével. Ritkábban a daganat teljes elzáródást vagy a vezeték fokozatos beszűkülését okozhatja. Pancreasfejcarcinoma esetén a Wirsung-vezeték obstrukciója mellett gyakran megfigyelhető a szomszédos közös epevezeték distalis szakaszának rövid szűkülete is (kettős csatornára utaló jel) (2. ábra) (22). Pancreasfejre lokalizálódó krónikus pancreatitisben a pancreatogrammon a Wirsung-vezeték szűkületét, elzáródását láthatjuk a vezeték proximális tágulatával. Jellegzetes krónikus pancreatitisre az intraductalis meszesedés és a vezeték oldalágainak bunkós tágulata. A pancreasfej krónikus gyulladása is szűkítheti a szomszédos közös epevezeték, kettős csatorna jelét előidézve. Térszűkítő folyamat esetén a benignus és malignus kórfolyamat elkülönítésében az ERCP-vizsgálat szenzitivitása 81%, specificitása 88%, pozitív és negatív prediktív értéke 89%, illetve 80%, diagnosztikus hatékonysága pedig 84% (23). Nagy betegszámokon vizsgálva a panc-

A pancreascarcinoma diagnózisában a tumormarkerek közül a tumorsejtek által termelt, úgynevezett tumorasszociált sejtfelszíni antigén, a CA 19-9 az arany standard.

reascarcinoma szempontjából diagnosztikusnak gondolt kettős csatornára utaló jel szenzitivitása csak 77%, specificitása 80%, pozitív prediktív értéke pedig 65% (24, 25). A pancreasfejen lévő Wirsung-vezeték szűkülete esetén az ERCP segíti a differenciáldiagnózist: a fővezeték teljes hosszában kimutatható morfológiai eltérések krónikus pancreatitis mellett szólnak, míg a pancreascarcinoma egy egyébként normális fővezetékben okoz szoliter szűkületet (2. táblázat) (21). Egy nagy esetszámú, Wirsung-vezeték-szűkülettel bíró betegeket magába foglaló tanulmány alapján a többszörös szűkület jelenléte, a pancreastestre és -farokra lokalizálódó obstrukció, a vezetékben lévő kő, a szabálytalan fővezeték és oldalágak, pancreasdivisum jelenléte, valamint az anamnézisben szereplő pancreatitis benignus betegség mellett szólnak. A fenti paramétereket felhasználva a regressziós modell alapján egy képletet is kidolgoztak, amelynek a segítségével egy adott beteg esetén a carcinoma valószínűsége az ERCP-kép alapján kiszámítható (24).

Ha azonban a pancreascarcinoma megelőzően fennálló krónikus pancreatitis talaján alakul ki, akkor az ERCP sem könnyíti meg a differenciáldiagnózist.

Az MRCP fejlődésével fokozatosan átveszi a diagnosztikus ERCP helyét, ezáltal az utóbbi szerepe egyre inkább az endoszkópos terápiás és diagnosztikus beavatkozások irányába tolódik. Alkalmazásával lehetőség nyílik például citológiai és molekuláris genetikai vizsgálatokhoz pancreasnedv vételére, intraductalis biopsziára, kefecitológiára, intraductalis ultrahang és pankreatoszkópia elvégzésére.

A kefecitológia és az intraductalis biopszia szenzitivitása lehangolóan alacsony: 30–40% közötti, míg specificitásuk, pozitív prediktív értékük egyaránt 100%, negatív prediktív értékük 25%, illetve 36%, diagnosztikus hatékonyságuk 59% és 55% (26, 27). Ezért, ha rendelkezésre áll, célszerűbb a nagyobb szenzitivitású endoszkópos ultrahangvezérelt vékonytű-aspirációt (EUS FNA) végezni.

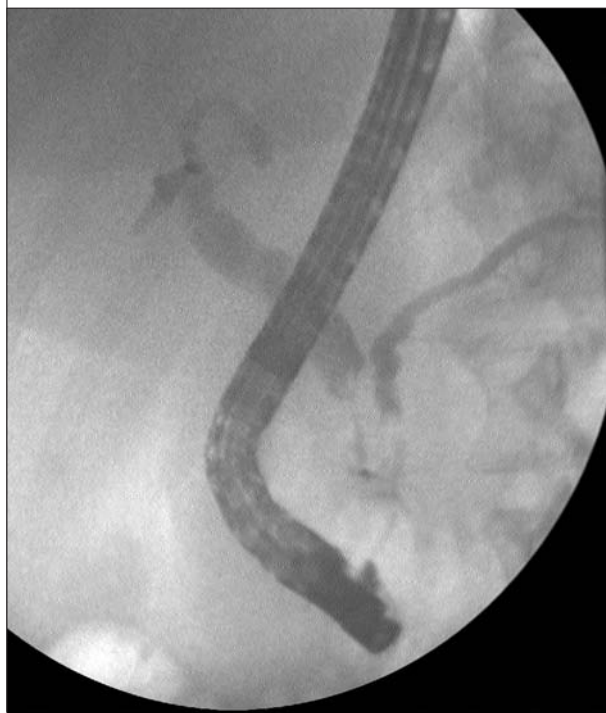
A pancreasnedv molekuláris genetikai vizsgálata olyan ígéretes módszer, amely javíthatja a pancreas benignus és malignus betegségek elkülönítésének hatékonyságát.

A protoonkogén *K-ras* aktivációs mutációja 80–95%-ban megtalálható pancreascarcinómában. Már a prekursor laesiókban (PanIN=pancreatic intraepithelial neoplasia) is kimutatható, amely lehetővé tenné felismerésüket (28). A módszer specificitását csökkentti, hogy az esetek egy részében krónikus pancreatitisben is megtalálható. Az utánkövetéses vizsgálatok alapján a *K-ras*-mutáció jelenléte krónikus pancreatitisben betegek pancreasnedvében fokozott rizikót jelent carcinoma kialakulására, így ezen betegek szorosabb kontrollja javasolt (29). A klinikai eredmények alapján a *K-ras*-meghatározás nem hozott áttörést a pancreascarcinoma és a krónikus pancreatitis differenciáldiagnosztikájában.

A *p53* onkogén mutációja igen specifikus pancreascarcinómára, azonban a szenzitivitás alacsony, mindössze 42%. Emiatt a *p53*-mutáció önmagában nem in-

2. ÁBRA

Endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia
A 49 éves nőbetegnél a görcsös hasi fájdalom, sárgaság háttérében hasi ultrahangvizsgálattal a pancreasfej ki-szélesedését, valamint extra- és intrahepaticus epeúti tágulatot igazoltak. ERCP-vizsgálat során a pancreasfejen a choledochus és a Wirsung-vezeték szűkülete ábrázolódott proximalis tágulattal. Az exploráció során inoperábilis pancreasfej-carcinómát találtak



formatív, de a *K-ras* mutációjával együtt meghatározva elősegíti a pancreascarcinoma genetikai diagnózisát és elkülönítését a krónikus pancreatitistól (30).

A daganatszövetben fokozottan expresszáldó *telomeráz* egy ribonukleoprotein, amely a telomer (terminális kromoszóma) szintézisét végzi, és felelős a tumorsejtek állandó osztódásáért. A telomerázaktivitás meghatározásának szenzitivitása a pancreascarcinoma diagnózisa tekintetében alacsony, 79%, ezért önmagában alkalmazva nem segít a differenciáldiagnózisban. A pancreasvezetékéből kefecitológiával nyert anyagban a *K-ras*-mutáció és a telomerázaktivitás együttes meghatározása esetén a módszer szenzitivitása 83,3%-nak, specificitása 100%-nak bizonyult a pancreascarcinoma diagnózisában (31). A telomerázaktivitás az FNA során nyert mintából is meghatározható. Citológiai vizsgálattal kombinálva annak szenzitivitását 85-ről 98%-ra emelte, míg a specificitás 100% maradt (32).

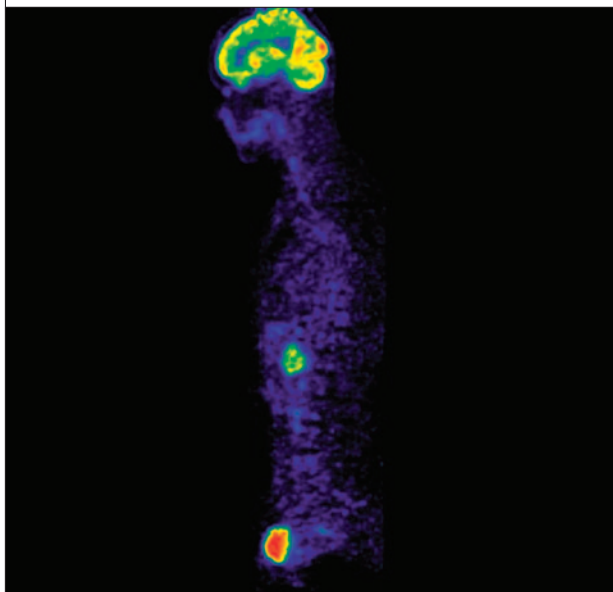
Egy kis betegszámú vizsgálatban a *K-ras*-mutáció és a *mikroszatellita* vesztéses heterozigotáság 100%-os szenzitivitását, specificitását és hatékonyságát dokumentálták

**A FDG-PET-
vizsgálat
91–100%-os
szenzitivitással
és 87–100%-os
specificitással
képes
elkülöníteni
a krónikus
pancreatitist
és a pancreas-
carcinómát.**

3. ÁBRA

FDG-PET/CT vizsgálat

A 49 éves nőbetegnél a négy hónapja fennálló diffúz hasi fájdalmak, görcsök hátterében a CT- és MR-vizsgálat pancreas mögötti terimét igazolt. Mind az ultrahangvezérelt szúrással, mind a műtéti exploráció során nyert szövetminta alapján pancreatitist vélelményeztek. A nem uralható panaszok, valamint a műtéti kép és a szövettan közötti eltérés miatt FDG-PET/CT vizsgálatra került sor, amely a kérdéses terimében kóros, malignitásra utaló FDG-halmozást jelzett. Későbbi tübiopsziával igazolták a malignitást. (A Pozitron Diagnosztika Kft. engedélyével.)



a pancreas malignus és benignus betegségeinek elkülönítésében (33). A kis betegszám miatt azonban további vizsgálatok szükségesek. A módszer eredményességét alapvetően befolyásolja a meghatározandó gének és mikroszatellita-markerek milyensége és mennyisége.

Összességében a pancreasnedv molekuláris vizsgálata perspektivikus vizsgálómódszer, azonban még nem a mindennapi diagnosztika része (34).

Intraductalis ultrahangvizsgálat során nagyfrekvenciás (12–30 MHz) ultrahangos vizsgálófejet, míg *peroralis pankreatoszkópia* esetén a mother-baby rendszert alkalmazva egy vékony endoszkópot vezetnek az anyai endoszkóp munkacsatornáján keresztül a pancreasvezetékbe. Mindkét módszer nagy érzékenységgel képes a pancreascarcinoma és a krónikus pancreatitis elkülönítésére, és különösen hasznosak a más képpalkotó eljárásokkal nem tisztázható panc-

reasvezeték-szűkületek differenciáldiagnózisára (35–37). Ennek ellenére nem terjedtek el a mindennapi klinikai gyakorlatban. Költséges, technikailag nehéz vizsgálatokról van szó. A pankreatoszkópia során lehetőség nyílik szövettani mintavételre is, de az eszköz felvezetéséhez megelőző sphincterotomia és dilatált Wirsung-

vezeték szükséges. A módszerek diagnosztikus hasznosságát csökkenti, hogy az esetek egy részében az eszköz nem vezethető át a szűkületen.

Endoszkópos ultrahangvizsgálat

Az endoszkópos ultrahang (EUS) 1980-as években történt bevezetése óta jelentős szerepet játszik a pancreasbetegségek diagnózisában. A vizsgálat során a gyomor és a duodenum felől ábrázoljuk a pancreast és környezetét, ezáltal javul a felbontóképesség és kiküszöbölhető a zavaró levegő, zsír jelenléte. Az ERCP-vel összehasonlítva az EUS kevésbé invazív, és szövődmenyként nem okoz sem pancreatitist, sem pedig fertőzést, ráadásul képesek vagyunk a parenchymát és a vezetékrendszert is ábrázolni. A pancreascarcinoma és a fokális krónikus pancreatitis hasonló EUS-képet ad: csökkent echogenitású, inhomogén, szabálytalan kontúrú terület, amely mind az epe-, mind a pancreasvezeték tágulatát okozhatja. Két cm-nél kisebb laesio, meszesedés vagy cysta hiánya, érinvázió és a pancreas nem érintett részén a parenchyma szabályos struktúrája azok az EUS-kritériumok, amelyek pancreascarcinoma mellett szólnak (38). Az inhomogenitás és az irreguláris szél nem segít a két kórkép elkülönítésében. E tekintetben az EUS-vizsgálat szenzitivitása 78%, specificitása 93%, pozitív és negatív prediktív értéke 93% és 78%, diagnosztikus hatékonysága 85% (23). A pancreascarcinoma krónikus pancreatitis talaján is kialakulhat. Diffúz, krónikus pancreatitis esetén észlelt térszűkítő folyamatnál az EUS pozitív prediktív értéke a carcinoma diagnózisában csak 60%-os (39).

Az EUS által vezérelt *vékonytű-aspiráció (FNA)* lehetővé teszi a pancreas térszűkítő folyamatainak szövettani diagnózisát. A vizsgálat szenzitivitása 94,7%, specificitása és pozitív prediktív értéke 100%, negatív prediktív értéke 85,2%, diagnosztikus hatékonysága 91,5% (40, 41). Az igen magas specificitást és pozitív prediktív értéket figyelembe véve a pozitív eredmény alapján a diagnózis egyértelmű, de a negatív eredmény nem zárja ki a malignitás lehetőségét. A módszer hátránya a gyakori álnegatív eredmény és a diagnózisra alkalmatlan minták nagy száma. Az utóbbi a pancreascarcinoma desmoplasticus reakciójával és a tűnek az indurált szövetbe történő nehezített penetrációjával magyarázható. Ha a térszűkítő folyamat krónikus pancreatitis talaján alakult ki, akkor az EUS-FNA szenzitivitása alacsonyabb (73,9%), mivel a gyulladással infiltrátum elfedheti a malignitásra jellemző eltéréseket. Az alacsony szenzitivitás többszörös mintavétellel és az aspirátum citológussal történő azonnali vizsgálatával javítható (40).

Pozitronemissziós tomográfia

A fenti képpalkotó vizsgálatok hátránya, hogy alkalmazásuk során nem tudjuk biztonsággal elkülöníteni a pancreascarcinomát a körülírt pancreaskiszéledést okozó krónikus pancreatitistól. Ezt a problémát egy

A pancreas térszűkítő folyamatának gyanúja esetén a spirál- vagy multidetektoros CT az első választandó képpalkotó vizsgálat.

biokémiai mechanizmuson alapuló vizsgálmódszer, a 2-(18F)-fluoro-2-deoxi-D-glükóz pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) oldhatja meg. Az FDG-PET vizsgálat során a jelzőanyagot a sejtek a cukorral azonos módon veszik fel, de az a további sejtananyagcserében már nem vesz részt, és a sejtek metabolikus aktivitására jellemző mértékben intracellulárisan felhalmozódik. Az FDG-PET-vizsgálat segítségével 91–100%-os szenzitivitással és 87–100%-os specificitással lehetséges elkülöníteni a krónikus pancreatitist és a pancreascarcinómát (42, 43). Krónikus pancreatitis esetén azonban nem malignus elváltozások is okozhatnak fokozott FDG-akkumulációt, s így álpozitív eredményt. Inficiálódott pseudocysta, biliaris stent körül kialakult lokális gyulladás és a krónikus pancreatitis exacerbatiója egyaránt fokozott FDG-felvétellel jár (44). Autoimmun krónikus pancreatitis esetén is fokozott izotópfelvétel mutatható ki a pancreas vetületében, hasonlóan a pancreascarcinoma PET-képéhez, tehát a két kórkép elkülönítésében a módszer nem segít (45).

Hat krónikus pancreatitisben szenvedő beteg közül, akiknél felmerült, illetve később igazolódott is a pancreascarcinoma diagnózisa, öt beteg esetében bizonyult az FDG-PET-vizsgálat pozitívnak (43). Ezek alapján a módszer alkalmas lehet a pancreascarcinoma korai kimutatására olyan krónikus pancreatitisben szenvedő betegekben, akiknél fokozott a carcinoma kialakulásának a veszélye (például örökösödő pancreatitis esetén). Mint funkcionális vizsgálóeljárás, nem rendelkezik a CT vagy az MRI anatómiai pontosságával, amely nehezíti a fokozott FDG-halmozás pontos anatómiai lokalizációját. Az FDG-PET- és a CT-, illetve MR-készülékek kombinációja, amely már Magyarországon is rendelkezésre áll, kiküszöböli ezt a problémát: a morfológiai és biokémiai információk együttes megadásával javítják a diagnosztikai hatékonyságot, valamint a benignus és malignus pancreaslaesiók elkülönítésének szenzitivitását (3. ábra). A PET-CT/MRI a CT/MRI által detektált, körülírt pancreaskiszélesedés, illetve pancreasvezeték-szűkület dignitásának a megítélésével segíti a krónikus pancreatitis és a pancreascarcinoma elkülönítését (46, 47). Figyelembe kell venni azonban, hogy a magasabb vércukorszint, amely krónikus pancreatitisben és pancreascarcinomás betegekben egyaránt előfordulhat, álnegatív eredményhez vezethet, és így csökkentheti a vizsgálat érzékenységét (48).

Összegzés

A pancreascarcinoma és a krónikus pancreatitis elkülönítése rendkívül fontos, mivel a két kórkép prognózisa és terápiája alapvetően eltér egymástól. A hasi ultrahangvizsgálat által felvetett, a pancreasra lokalizálódott térszűkítő folyamat esetén a következő lépés a spirál CT-, de ha lehetőség van rá, inkább az MDCT-vizsgálat elvégzése. A szérum-CA 19-9 meghatározása egyszerű és olcsó kiegészítő diagnosztikus módszer; jelentősen emelkedett érték egyértelműen pancreascarcinoma mellett szól. Kétes esetekben gasztroenterológiai centrumban EUS-, MRCP-, illetve ERCP-vizsgálat, kefecitológia és egyedi esetekben a pancreasnedv molekuláris genetikai vizsgálata végzendő. A differenciáldiagnosztika egyik alapeszköze az EUS-FNA, amely Magyarországon jelenleg nem elérhető. A következő lépés a nem invazív PET-CT-vizsgálat. Magyarországon már két készülékkel is rendelkezik, bár a vizsgálatok finanszírozása korlátozott. Ha a pancreasfolyamat dignitása nem tisztázható a rendelkezésre álló diagnosztikus lépésekkel, akkor laparotomia javasolt. Ha mód van rá, intraoperatív FNA vagy biopszia végezhető, de a módszer az esetek 10%-ában álnegatív eredményt ad. Kérdéses esetben mindenképpen ajánlható a sebészi reszekció, mivel pancreascarcinoma esetén ez az egyetlen kuratív megoldás, ugyanakkor krónikus pancreatitis esetén sem követünk el hibát, sőt, ennek a betegségnek is ez az egyik terápiás lehetősége.

Fontos, hogy a krónikus pancreatitisben szenvedő betegek gondozása során kiszűrjük azokat, akiknél a carcinoma rizikója különösen magas. Ezeknél a betegeknek alapos, a legmodernebb diagnosztikus módszereket kell alkalmazni az utánkövetés során a carcinoma korai felismerése céljából (49).

Köszönetnyilvánítás

A kézirat megírását az ETT (499/2006), OTKA (5K507) és a Magyar Tudományos Akadémia (BÖ 5/2003) ösztöndíjai támogatták.

Az endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfia az egyetlen morfológiai eljárás, amely alkalmas a pancreasvezeték direkt megjelenítésére.

IRODALOM

1. Lockhart AC, Rothenberg ML, Berlin JD. Treatment for pancreatic cancer: current therapy and continued progress. *Gastroenterol* 2005;128:1642-54.
2. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:148-257.
3. Strate T, Knoefel W, Yekebas E, Izbicki J. Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *International Journal of Colorectal Disease* 2003;18(2):97-106.
4. Levy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:838-44.
5. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarnier L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7:189-97.
6. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *New Engl J Med* 1993;328:1433-7.
7. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK,

- Jr., Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-6.
8. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schoni MH, Schoni-Affolter F, Corey M, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:494-9.
 9. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Cretzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54:148-55.
 10. Tumour markers in gastrointestinal cancers – EGTM recommendations. European Group on Tumour Markers. *Anticancer Research* 1999;19:2811-5.
 11. Czakó L, Takács T, Babarczy E, Dux L, Lonovics J. A CA 19-9, CA 72-4 és a CEA tumorantigének összehasonlító vizsgálata a pancreascarcinoma és az egyéb emésztőszervi malignus betegségek diagnózisában. *Orvosi Hetilap* 1997;138:2981-5.
 12. Nouts A, Levy P, Voitot H, Bernades P. Diagnostic value of serum CA 19-9 antigen in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:152-9.
 13. Malesci A, Evangelista A, Mariani A, Bersani M, Bonato C, Basílico M, et al. 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(Suppl1):S119-23.
 14. Slesak B, Harlozinska-Szmyrka A, Knast W, Sedlaczek P, van Dalen A, Einarsson R. Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. A comparative study with CA 19-9. *Cancer* 2000;89:83-8.
 15. Tunaci M. Multidetector row CT of the pancreas. *Eur J Radiol* 2004;52:18-30.
 16. Boll DT, Merkle EM. Differentiating a chronic hyperplastic mass from pancreatic cancer: a challenge remaining in multidetector CT of the pancreas. *Eur Radiol* 2003;13(Suppl5):M42-9.
 17. Pamuklar E, Semelka RC. MR imaging of the pancreas. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005;13:313-30.
 18. Ragozzino A, Scaglione M. Pancreatic head mass: What can be done? Diagnosis: Magnetic resonance imaging. *J Pancreas* 2000;1(Suppl3):100-7.
 19. Johnson PT, Outwater EK. Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatitis: dynamic MR imaging. *Radiology* 1999;212:213-8.
 20. Ichikawa T, Sou H, Araki T, Arbab AS, Yoshikawa T, Ishigame K, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: Usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 2001;221:107-16.
 21. Tanizawa Y, Nakagohri T, Konishi M, Inoue K, Oda T, Takahashi S, et al. Virtual pancreatoscopy of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50:559-62.
 22. Ponchon T, Pilleul F. Diagnostic ERCP. *Endoscopy* 2002;34:29-42.
 23. Glasbrenner B, Schwarz M, Pauls S, Preclik G, Beger HG, Adler G. Prospective comparison of endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the preoperative assessment of masses in the pancreatic head. *Dig Surg* 2000;17:468-74.
 24. Kalady MF, Peterson B, Baillie J, Onaitis MW, Abdul-Wahab OI, Howden JK, et al. Pancreatic duct strictures: identifying risk of malignancy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:581-8.
 25. Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2000;52:74-7.
 26. Enayati PG, Traverso LW, Galagan K, Thirlby RC, Larson J, Hauptman EM, et al. The meaning of equivocal pancreatic cytology in patients thought to have pancreatic cancer. *Am J Surg* 1996;171:525-8.
 27. Elek G, Gyokeres T, Schafer E, Burai M, Pinter F, Pap A. Early diagnosis of pancreatobiliary duct malignancies by brush cytology and biopsy. *Pathol Oncol Res* 2005;11:145-55.
 28. Fernandez C, Chetaille B, Tasei AM, Sastre B, Sahel J, Payan-Defais MJ. From pancreatic intraepithelial neoplasia to cancer: a dramatic progression with K-ras status analysis. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:465-8.
 29. Boadas J, Mora J, Urgell E, Puig P, Roca M, Cusso X, et al. Clinical usefulness of K-ras gene mutation detection and cytology in pancreatic juice in the diagnosis and screening of pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1153-9.
 30. Yamaguchi Y, Watanabe H, Yrdiran S, Ohtsubo K, Motoo Y, Okai T, et al. Detection of mutations of p53 tumor suppressor gene in pancreatic juice and its application to diagnosis of patients with pancreatic cancer: comparison with K-ras mutation. *Clin Cancer Res* 1999;5:1147-53.
 31. Zhou GX, Huang JF, Li ZS, Xu GM, Liu F, Zhang H. Detection of K-ras point mutation and telomerase activity during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:1337-40.
 32. Mishra G, Zhao Y, Sweeney J, Pineau BC, Case D, Ho C, et al. Determination of qualitative telomerase activity as an adjunct to the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2006;63:648-54.
 33. Khalid A, Pal R, Sasatomi E, Swalsky P, Slivka A, Whitcomb D, et al. Use of microsatellite marker loss of heterozygosity in accurate diagnosis of pancreatobiliary malignancy from brush cytology samples. *Gut* 2004;53:1860-5.
 34. Teich N, Mössner J. Molecular Analysis of Pancreatic Juice: A helpful tool to differentiate benign and malignant pancreatic tumors? *Digestive Diseases* 2004;22:235-8.
 35. Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Hirooka Y, Hayakawa T. Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2038-41.
 36. Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Mitake M, Hirooka Y, Hayakawa T. Differential diagnosis of pancreatic diseases with an intraductal ultrasound system. *Gastrointest Endosc* 1994;40:213-9.
 37. Kodama T, Koshitani T, Sato H, Imamura Y, Kato K, Abe M, et al. Electronic pancreatoscopy for the diagnosis of pancreatic diseases. *Am J Gastroenterol* 2002;97:617-22.
 38. Brand B, Pfaff T, Binmoeller KF, Srram PV, Fritscher-Ravens A, Knofel WT, et al. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1221-8.
 39. Barthet M, Portal I, Boujaoude J, Bernard JP, Sahel J. Endoscopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer complicating chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1996;28:487-91.
 40. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:728-36.
 41. Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoun I, Vickers S, et al. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003;99:285-92.
 42. Papos M, Takacs T, Tron L, Farkas G, Ambrus E, Szakall S Jr, et al. The possible role of F-18 FDG positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions. *Clin Nucl Med* 2002;27:197-201.
 43. van Kouwen MC, Jansen JB, van Goor H, de Castro S, Oyen WJ, Drenth JP. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:399-404.
 44. Lin EC, Studley M. Biliary tract FDG uptake secondary to stent placement. *Clin Nucl Med* 2003;28:318-9.
 45. Morana G, Tapparelli M, Faccioli N, D'Onofrio M, Mucelli RP. Autoimmune pancreatitis: Instrumental diagnosis. *J Pancreas (Online)* 2005;6(Suppl1):102-7.
 46. Malesci A, Balzarini L, Chiti A, Lucignani G. Pancreatic cancer or chronic pancreatitis? An answer from PET/MRI image fusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1352.
 47. Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, Amthauer H, Boehmig M, Stroszczynski C, et al. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and 18F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions – a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med* 2004;45:1279-86.
 48. Pakzad F, Groves AM, Ell PJ. The role of positron emission tomography in the management of pancreatic cancer. *Semin Nucl Med* 2006;36:48-56.
 49. Brentnall TA. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:437-45.