

Indholdsfortegnelse Diagnostik af cancer pancreatis

.....	2
TNM stadie og billeddiagnostik .....	2
Transabdominal ultralyd.....	4
Computer Tomografi (CT) .....	4
Detektion .....	4
Spredning til lymfeknuder og fjerne metastaser.....	5
Resektabilitet .....	5
MDCT efter kemo eller kemo/radioterapi .....	8
MR .....	9
PET/CT .....	9
Endoskopisk ultralyd (EUS) .....	10
Detektion .....	10
TNM-vurdering .....	11
Resektabilitet .....	11
EUS-FNA .....	12
Endoskopisk retrograd cholangiografi (ERCP) .....	12
Laparoskopi og laparoskopisk ultralyd (LUS) .....	13
Sammenligning af teknikker til vurdering af resektabilitet .....	14
Konklusion og anbefaling .....	14
Tabel 1 .....	16
Oversigt over udvalgte studier .....	16
Tabel 2 .....	17
Studier af detektion / TNM vurdering .....	17
Tabel 3 .....	19
Studier af resektabilitet .....	19
Bilag 1 .....	22
CT Protokol for cancer pancreatis .....	22
Referencer .....	23

## Diagnostik af cancer pancreatis

Billeddiagnostikken spiller en væsentlig rolle i påvisning af cancer pancreatis (CP). Histologisk eller cytologisk verifikation af diagnosen CP forud for operation er ikke nødvendig, da en operabel patient med en resektabel cancersuspekt tumor i pancreas, vurderet ved MDT, altid vil blive tilbudt operation. Med denne fremgangsmåde vil man hos 6-9 % resecere fokal kronisk pancreatitis eller anden fokal benign lidelse (1, 2). I modsætning hertil kræves altid cytologisk eller histologisk verifikation af malignitet fra enten primær tumor eller metastase forud for onkologisk behandling. I tvivlstilfælde suppleres med ny billeddiagnostik i løbet af kort tid (4 – 12 uger). I relation til at be- eller afkræfte diagnosen CP spiller de enkelte billedmodaliteters sensitivitet og specificitet samt positive og negative prædiktive værdi (PPV og NPV) en vigtig rolle.

I det følgende angives disse parametre, såfremt de foreligger, for de enkelte undersøgelsesmodaliteter baseret på den aktuelle litteratur.

Overordnet har billeddiagnostikken 3 opgaver:

1. Påvisning af primær tumor
2. Påvisning af eventuelle fjernmetastaser
3. Resektabilitetsvurdering af primær tumor

I efterfølgende afsnit vil der blive redegjort for stadieinddeling og resektabilitetskriterier.

**TNM stadie og billeddiagnostik** Det mest anvendte stadieinddelingssystem er TNM fra American Joint Committee on Cancer (AJCC, (3)) som angiver sygdomsstadie ud fra status af primær tumor (T), lymfeknuder (N) og metastaser (M).

T0: manglende grundlag for primær tumor

N0: ingen metastase til regionale lymfeknuder

M0: ingen fjernmetastaser

TX: ej muligt at bedømme primær tumor

NX: ej muligt at vurdere lymfeknude status

M1: påvist fjernmetastaser

Tis: carcinoma in situ

T1: tumorstørrelse  $\leq$  2 cm og lokaliseret til pancreas

T2: tumorstørrelse  $>$  2 cm og lokaliseret til pancreas

T3: tumor vokser uden for pancreas uden at involvere truncus coeliacus (TC) eller arteria mesenterica superior (SMA)

T4: tumor vokser uden for pancreas og involverer enten TC eller SMA

T0, TX og Tis indgår ikke i den "makroskopiske" billeddiagnostiske stadieinddeling.

Tamm EP, Radiol Clin N Am 50 (2012) 407-428 Stadium I: T1 eller T2 tumor uden metastasering til lymfeknuder eller fjernmetastaser

Stadium IIA: T3 tumor uden metastasering til lymfeknuder eller fjernmetastaser

Stadium IIB: T1-T3 tumor med metastasering til lymfeknuder men ingen fjernmetastaser

Stadium III: T4 tumor uden metastasering til lymfeknuder eller fjernmetastaser

Stadium IV: Enhver tumor med fjernmetastaser

Transabdominal ultralyd Transabdominal ultralyd (UL) kan være den undersøgelse, der først giver mistanke om CP.

Det er en billig og let tilgængelig undersøgelse, som kan vise lokalisation og størrelse af tumor samt obstruktion af galde- og pancreasgang (4). Undersøgelsen har lav sensitivitet og specificitet (5), bl.a. fordi den er operatørfafhængig og skanningsforholdene kan være dårlige som følge af adipositas og tarmluft. Derfor anvendes UL ikke til staging af CP.

Perkutan UL-vejledt biopsi anvendes til verificering af CP forud for onkologisk behandling eller mistænkte fjernmetastaser i lever, lymfeknuder eller peritoneum.

#### Computer Tomografi (CT)

Detektion Med indførelse af kræftpakker og diagnostiske enheder i Danmark er CT formentlig blevet den mest anvendte "første" undersøgelse, hvor CP diagnosticeres. I Danmark og internationalt er CT isoleret set den mest betydningsfulde og anvendte billedmodalitet til detektion og stadiestemmelse af CP. Nyere studier viser at CT har en sensitivitet op til 96% (6, 7), og selv før multidetektor CT (MDCT) blev introduceret viste studier en sensitivitet på 88-91% (8). En metaanalyse har sammenfattet den diagnostiske sensitivitet af primærtumor for CT, magnetisk resonans (MR) og UL til henholdsvis 91 %, 86 % og 76 %, mens den tilsvarende specificitet angives til 85 %, 82 % og 76 %. Herudfra konkluderes, at CT bør foretrækkes til diagnostik og resektabilitetsvurdering blandt disse tre modaliteter (9).

I et prospektivt studie bestemmer MDCT den lokale tumorudbredning (T-stadium) med en sensitivitet på 66% og specificitet 100% (10).

Små tumorer kan være vanskelige at påvise ved CT, hvorfor det er vigtig at være opmærksom på indirekte tegn som fokal forstørrelse af pancreas, tumorudvækst fra pancreas, "upstream" atrofi (sekundær til obstruktion af ductus pancreaticus) og mest vigtig, dilatation (eller abrupt stop) af ductus pancreaticus og/eller ductus choledochus.

I 5-6 % af tilfældene fremstår tumor på CT ikke som vanligt hypoattenuerende, men i stedet som en isoattenuerende masse i forhold til omkringliggende normale pancreasvæv (11). I disse tilfælde synes enten EUS, MR skanning eller PET/CT at være relevante alternative billeddiagnostiske metoder til påvisning af tumor, hvor der for de to sidstnævnte undersøgelses modaliteter findes sensitivitet på hhv. 79 % og 74 % (11).

Spredning til lymfeknuder og fjernmetastaser Påvisning af spredning til lymfeknuder er ikke god, uanset hvilken non-invasiv billedmodalitet

der anvendes. Størrelse af lymfeknuder vil ofte være kriteriet for adenopati, men studier har vist, at dette er et ikke-specifikt kriterium, idet blot 17 % af forstørrede lymfeknuder indeholder tumorceller (12). Heller ikke morfologi af lymfeknuder (så som udslettet hilus, lymfeknudens form, hypoekogenicitet/ hypodensitet) har vist sig at være gode kriterier for malignitet eller ej. PET/CT har en sensitivitet og specificitet for lymfeknudemetastaser på hhv. 21-57 % og 63-100% (13, 14).

Cancer pancreatis metastaserer oftest til leveren, peritoneum og lunger. Udbredte og store levermetastaser (over 1 cm) findes med stor sikkerhed ved CT og sensitiviteten angives til 75-87% (15). Imidlertid kan levermetastaserne være meget små, hvilket gør detektionen vanskelig. Som anført i tabel 2 er der stor variation i den angivne sensitivitet for levermetastaser i nye studier, fra 38 – 70%.

Der findes ikke nogen billedmodalitet som er god til detektering af små peritoneale karcinoselementer, hvorfor laparoskopi anvendes i nogle centre.

Resektabilitet CT er den mest udbredte metode til vurdering af resektabilitet, og hvis den indledende billeddiagnostik ikke finder fjernmetastaser, er det afgørende at vurdere tumors relation til de omgivende kar. Kriterier for vurdering af karindvækst ved hjælp af CT blev først udviklet af Lu i 1997 (16) og her fandtes tumoromskedning (encasement) på mere end 50% af karrets cirkumferens som kriterium for nonresektabilitet at medføre PPV på 95% og NPV på 93%.

Senere blev kriterierne videreudviklet og for veneindvækst suppleret med konkavitet af tumor mod vene, uregelmæssig væg, stenose/okklusion eller ændring af vene-konturen, det såkaldte "teardrop sign" (17-19).

For arterieindvækst er omskedning med mere end 50% fortsat det mest anvendte kriterium, men der er studier, der definerer arterieindvækst enten som omskedning af mere end 90 grader (20) eller som enhver direkte kontakt mellem tumor og arterie (21, 22).

De første studier af værdien af CT til resektabilitetsvurdering var baseret på spiral CT skannere, hvor man havde tynde transverselle snit på 2,5 – 3 mm, men ikke mulighed for rekonstruktion i andre planer. Gennem de sidste ti år er disse skannere erstattet af multidetektor/multislice skannere med initialt 4, nu op til 320 detektorer, hvilket betyder, at i en rotation på under et sekund skannes hhv 4 eller 320 snit på en gang. Skannere med 64 detektorer, som nu er de mest udbredte kan derfor skanne med en snittykkelse på 0,6 mm og det betyder, at de enkelte billedelementer (voxels) i de højopløselige billeder er isotrope, hvilket giver mulighed for rekonstruktion i alle planer uden tab af billedkvalitet.

Rekonstruktioner af coronale og sagittale snitbilleder, samt kurvede rekonstruktioner, specielt af karstrukturerne gør det nemmere at vurdere relationen mellem tumor og kar.

Et retrospektivt studie, hvor 8 slice CT med kurvet rekonstruktion af karrene havde vurderet 23 patienter resektable uden tegn på karindvækst, blev fundet bekræftet ved resektion og kirurgisk evaluering af 110 kar, med NPV på 100% og accuracy på 99% (23).

Et andet studie sammenlignede resultaterne fra forskellige multislice skannere, fra 4 til 64 slice, i en enkelt institution og fandt ingen forskel i resultaterne fra de forskellige skannere (24).

Sammenfattende må det pointeres, at CT-skanninger, som udføres mhp. staging og resektabilitet af CP, skal udføres med dedikerede skanningsprotokoller for CP diagnostik (se bilag 1). CT angives generelt at have en høj PPV på 90– 100% for vurdering af nonresektabilitet, mens NPV er lavere, 76-90% (25). Der findes en del nye studier, hvor der er en direkte sammenligning mellem CT-fund og operation/histologi, de bedste af disse er anført i tabel 3. De er baseret på MDCT, men af flere grunde er det vanskeligt at sammenligne

studierne. Der er forskel på, hvordan man har udvalgt patienter til operation, i nogle tilfælde er det kun patienter, som er vurderet resektable, i andre tilfælde er der også medtaget patienter, som er blevet opereret med palliativ eller forsøg på "heroisk" kirurgi. Det er også forskelligt, hvilke CT- kriterier, der er lagt til grund for vurdering af karindvækst.

Nogle studier angiver blot antallet af resektable hhv. non-resektable ved kirurgi, mens andre inddrager histologien og medregner patienter med R1 resektioner i gruppen af non-resektable. Endelig er der forskel på, hvilken type kirurgi, der er udført. I de fleste nyere studier er der udført veneresektioner, i et enkelt også arterieresektion, men kriterier for den anvendte kirurgi er ikke altid anført.

I nyere studier af MDCT skannere (tabel 3) varierer PPV for ikke resektabel tumor mellem 56 og 100%. Det skyldes, at i både pro- og retrospektive studier er der betydelig selektions-bias, idet patienter med klart non-resektable tumorer ikke kommer til kirurgi, så der er ingen mulighed for hos disse patienter at sammenligne CT fund med operative fund. De laveste værdier for PPV ses i de studier, hvor arterieindvækst defineres som enhver tumor/arteriekontakt (21, 22), hvilket vil medføre en del falsk positive.

De varierende negative prædiktive værdier, som i de fleste studier ligger mellem 70 og 95%, skyldes dels lokal karindvækst, som ikke har været synlig ved CT, dels fund af små levermetastaser eller små elementer af peritoneal karcinose, som heller ikke har været til at se.

Indførelse af veneresektion som almindelig anvendt metode ved pancreasresektion har ændret forudsætningerne for den anvendte billeddiagnostik og enkelte studier har vurderet, hvorvidt CT kan forudsige behov for veneresektion (20, 26). Et stort retrospektivt studie af 213 patienter, hvor 55 fik udført veneresektion, fandt, at der var dårlig overensstemmelse mellem CT fund og operative fund, idet ethvert CT-tegn på vene/tumor kontakt havde en PPV på 49%, og NPV på 84%. Det mest specifikke tegn var forsnævring af venen, som havde en specificitet på 99%, men kun sensitivitet på 20% (26). Imidlertid er CT kriterierne uklare, den anvendte CT-teknik angives ikke, og data er indsamlet over en lang årrække, så den er formentlig

ændret undervejs. Et andet studie, baseret på MDCT, fandt lignende resultater, dog en højere PPV af veneindvækst, defineret som omskedning  $> 180^\circ$ , på 67%, men det er på meget små tal (20).

På trods af de varierende resultater synes CT med aktuelle teknik med stor sikkerhed at kunne udvælge patienter til operation med kurativt sigte. I amerikanske konsensus guidelines er det CT-kriterier, der ligger til grund for inddelingen af patienter i hhv. resektable, borderline resektable og ikke resektable (25). Her defineres borderline resektable som 1) ingen fjernmetastaser, 2) indvækst i portalvene eller vena mes.sup. med omskedning, deformation eller okklusion, men mulighed for resektion/anastomosering, 3) omskedning af art. gastroduodenale med kontakt eller omskedning af et kort segment af art. hepatica comm. uden udbredning til truncus coeliacus, 4) tumorkontakt til art. mes. sup.  $< 180^\circ$ .

MDCT efter kemo eller kemo/radioterapi Hvis patienter med pancreastumorer forbehandles med kemoterapi eller kemo/radioterapi kan

det gøre det vanskeligere at vurdere resektabilitet, fordi terapien kan medføre inflammation eller fibrose, der fejltolkes som tumor i relation til kar.

Et retrospektivt studie med anvendelse af MDCT præoperativt hos 43 patienter, heraf 12, der havde modtaget downstaging kemo/radioterapi for lokalt avanceret cancer pancreatis, viste, at i gruppen af forbehandlede patienter var CT resektabilitetsvurderingen mere usikker med større interobservatør variation og lavere NPV for resektabilitet, 46-80% mod 80-92% i den ikke forbehandlede gruppe (27).

Et nyt prospektivt studie tyder imidlertid på, at hvis man anvender ændring i tumorstørrelse og ændring i tumor/kar relationen som kriterium for resektabilitet, kan man opnå bedre resultater. En partiel regression af tumors kontakt til den peripankreatiske vaskulatur havde PPV for R0 resektion på 91% (28).



Magnetisk Resonans, MR skanning er ligeværdig med CT i detektion af CP(6). Således har et nyligt studie vist, at

MR skanning, ligesom CT, har en høj sensitivitet, specificitet, PPV og NPV på hhv. 96-98 %, 98 %, 98, % og 96-98% (7). Fordelene ved MR skanning er en høj bløddelskontrast og et godt signal-støj forhold. Modsat er MR skanning, i sammenligning med CT, en dyr undersøgelse og ofte er der begrænset adgang til undersøgelsen pga. lav MR kapacitet. Desuden har MR skanning en lavere spatiel opløsning, og problemer med bevægelses artefakter.

Der er kun få studier, som sammenligner MR vurdering af resektabilitet med operative fund (tabel 3) og nogle af disse anvender utidssvarende MR-teknik med tykke snit i kontrast serierne. De to nyeste (6, 22) med optimal MR-teknik viser resultater for MR nogenlunde svarende til MDCT. MR kan derfor anvendes som alternativ hos patienter, der ikke tåler CT kontrast, eller hos patienter, hvor tumor ikke er synlig (isoattenuerende) på CT, men hvor der er indirekte tegn på CP.

MR skanning har en bedre sensitivitet for påvisning af levermetastaser sammenlignet med CT, især ved brug af leverspecifik kontraststof, 73-87 % versus 60 % i en pr. patient-analyse, og det gælder især ved sammenligning af de enkelte læsioner når de er < 10 mm, hvor der findes sensitivitet på hhv. 90 og 62% (7). Også MR skanning med diffusionsvægtede sekvenser (DWI) synes bedre til detektering af levermetastaser fra CP sammenlignet med MDCT (29).

Positron Emissions Tomografi, PET/CT På trods af relativt høj sensitivitet (85-97%) og accuracy (85-95%) er FDG PET/CT er ikke egnet til

primær diagnostik, da specificiteten er for lav (61-94%)(30, 31). Dette skyldes formentlig høj FDG optagelse i inflammatoriske celler hos patienter med pancreatitis og der er desuden en relativt lav sensitivitet (ca 50%) til detektion af lokoregionale lymfeknudemetastaser. En meta-analyse med en undergruppe af 19 studier med 1275 patienter med en prævalens af cancer pancreatis på 69% fandt med en pooled sensitivitet på 90% og en specificitet på 76%, at en primær cancer pancreatis

blev overset i 10% af patienterne(32). Desuden fandtes 24% med en positiv FDG PET skanning ikke at have en cancer pancreatis.

Der foreligger ingen randomiserede studier om brugen af FDG PET/CT til stadieinddeling. Flere studier har fundet at PET/CT ændrer den kliniske behandlingsstrategi hos 16-41 %, hvilket især skyldes den høje sensitivitet til påvisning af fjerne metastaser.

Der foreligger for få studier til at vurdere gevinsten af PET til responsevaluering.

Studier, hvor brugen af FDG PET/CT til recidivopsporing, er få og baseret på relativt få patienter, men tyder på, at PET kan påvise flere tilfælde af recidiv sammenlignet med CT eller MR. MR var dog bedst til at påvise levermetastaser, hvor PET var bedst til at påvise ekstrahepatiske metastaser. Tre studier har vist, at PET ændrer behandlingsvalg hos mere end halvdelen af patienter med stigende tumormarkører (CA19-9) og tvivlsomme fund på CT.

Der er kun få studier, der har sammenlignet PET med PET/CT med diagnostisk CT med iv kontrast, men som ved andre cancertyper synes især accuracy at stige, og det må derfor anbefales, at skanningerne udføres som PET/CT med diagnostisk CT(33).

PET/CT kan anbefales som supplement i den præterapeutiske stadieinddeling af cancer pancreatis, især med henblik på vurdering af evt. fjernmetastaser ved usikre fund på anden billeddiagnostisk modalitet.

Endoskopisk ultralyd (EUS) Brug af EUS til udredning for CP er velundersøgt og brugen af EUS er valideret i danske materialer

(34-38) EUS er en invasiv undersøgelse, men komplikationsfrekvensen er lav ved EUS og EUS-vejledt finnålsaspirations (EUS-FNA)(36, 39-41). Tilstedeværelsen af en stent i ductus choledochus kan påvirke resultaterne ved periampullære tumorer (42), hvorfor EUS bedst udføres inden en eventuel aflastning af galdevejene.

Detektion EUS har en høj sensitivitet og specificitet til påvisning af tumorer i pancreas. Kombinationen af EUS og EUS-vejledt finnålsaspirationsbiopsi har en sensitivitet, specificitet, negativ og positiv prædiktiv værdi på 95-100 % (40, 41, 43-45). Brug af ultralydskontraststoffer og EUS-FNA kan øge den diagnostiske sikkerhed og lette skelnen mellem tumores og kronisk pancreatitis (46). Udsæd af

cancerceller synes ikke at være et problem ved EUS-FNA (47-49), ligesom en større amerikansk registerundersøgelse ikke påviste nogen negativ effekt af EUS-FNA forud for kirurgi (50). Risikoen for at overse en tumor ved EUS af patienter mistænkt for CP er lille (44).

For små tumorer har EUS en højere sensitivitet end andre modaliteter (51, 52), men der mangler nyere sammenlignende studier efter indførslen af stadig flere slices på CT.

TNM-vurdering For de avancerede T-stadier findes i metaanalyser findes en sensitivitet på 73-85% og specificitet

på 90%. Studier har fundet korrekt præterapeutisk vurdering af T-stadiet hos 75-85 % af patienterne og tilsvarende 70-75 % for N-stadiet (42, 43, 53, 54). Flere metaanalyser rapporterer en sensitivitet og specificitet for T3/T4 på 75-85% og 90-91% (55-57). For N-stadiet rapporteres sensitivitet på 24-69% med en specificitet på 74-88% (55-57). I forbindelse med evaluering af N-stadiet kan EUS-FNA bekræfte en billedmæssig mistanke om malignitet, men også øge specificiteten signifikant ved sammenligning med data baseret alene på f.eks. størrelsen af lymfeknuden (58). Den fundne sensitivitet og specificitet vil afhænge af, om der samtidigt er brugt EUS-FNA til verifikation.

EUS kan ikke på samme måde som CT give en vurdering af metastaser i hele leveren, men kan visualisere en del af leveren (segment 2-3 og dele af segment 4, 5 og 6). EUS-FNA kan verificere tilstedeværelsen af levermetastaser i disse områder (59). Derudover er det muligt at påvise karcinose ved at tage EUS-FNA fra påvist ascitesvæske under undersøgelsen (60).

Resektabilitet Påvisning af karindvækst ved EUS er mulig for truncus coeliacus, grene herfra, arteria mesenterica

superior samt vena portae og vena mesenterica superior. Det vil ofte være muligt at verificere affektionen med EUS-FNA. Vurdering af indvækst i vena portae eller vena mesenterica superior er vanskeligere end vurderingen af den arterielle indvækst (61). Studier med brug af vene-resektion har rapporteret en positiv prædiktiv værdi for non-resektabilitet (arterieindvækst) på 100% med en negativ prædiktiv værdi på 40-93% (61, 62). En meta-analyse med blandede resektionskriterier rapporterer en overordnet positiv prædiktiv værdi på 86% med en negativ prædiktiv værdi på 88%

(55). En stor populationsbaseret undersøgelse fandt, at EUS-evaluering var en uafhængig faktor for et positivt udkomme for patienter med lokaliseret CP (63).

EUS-FNA Biopsi bruges primært til verifikation af CP hos patienter med en ikke-resektabel tumor som forudsætning for onkologisk behandling. Desuden kan det i få tilfælde være nødvendigt med biopsi i differentialdiagnostisk øjemed. Ved tumorer mindre end 3 cm i diameter har EUS vejledt finnålsbiopsi en signifikant højere diagnostisk sikkerhed end UL og CT vejledt biopsi (64). I en nyere meta-analyse angives en pooled sensitivitet og specificitet for EUS-FNA ved processer i pancreas på henholdsvis 89% (CI: 88-90%) og 96% (CI: 95-97%) (65), og såfremt det er logistisk muligt at foretage mikroskopi på endoskopistuen ("Rapid on-site evaluation", ROSE) er resultaterne endnu bedre (66). For patienter hvor biopsien tages i differentialdiagnostisk øjemed er det ekstra vigtigt at minimere risikoen for spredning i forbindelse med biopsien. Risikoen for peritoneal udsæd i forbindelse med FNA er signifikant højere for den perkutane biopsi sammenlignet med den EUS vejlede transduodenale biopsi (48), og et nyere studium bekræfter i en multivariat analyse, at EUS-FNA af cystiske eller solide tumorer i pancreas ikke er associeret med en øget risiko for gastrisk eller peritoneal udsæd (49) eller påvirket overlevelse ved FNA fra resektable patienter (50). En systematisk gennemgang af litteraturen angiver en risiko for komplikationer ved EUS-FNA af solide pancreastumorer på 0,8% (67).

Endoskopisk retrograd cholangiografi (ERCP) ERCP er indiceret med terapeutisk sigte. Stent bør ikke anlægges, før resektabilitetsvurdering med billeddiagnostik. Hvis CP mistænkes i forbindelse med ERCP-proceduren kan der foretages samtidig børstecytologi fra galdevejene, selvom den rapporterede sensitivitet sjældent overstiger 30 % (68). En ny dansk opgørelse har dog påvist markant højere sensitivitet på 66% (69). Tidligere ansås ERCP-påvist obstruktion af både ductus choledochus og ductus pancreaticus ("double duct sign") som et indirekte, men sikkert bevis for CP, men data viser op til 15 % falsk positive (70).

Laparoskopi og laparoskopisk ultralyd (LUS) Der findes kun få data vedrørende brugen af LAP/LUS ved diagnostik af CP, og dette skyldes

primært, at diagnosen tumor/ikke-tumor som regel vil kunne afklares med ikke-invasive billedmodaliteter. I et prospektivt materiale gav LUS vejledt biopsi fra pancreas mulighed for at stille en korrekt diagnose (benign/malign) hos 95 % af de patienter, hvor øvrige billedmodaliteter og biopsier ikke havde givet diagnosen (71). Kun få studier har evalueret LAP/LUS som selvstændig metode til TNM-staging af CP, hvilket skyldes, at alle patienter primært udredes med ikke-invasive metoder. Med hensyn til T- og N-stadiet synes LAP/LUS på niveau med EUS, mens den samlede TNM-evaluering var korrekt hos knapt 70 % af patienterne (72).

En ny undersøgelse af laparoskopi fandt kun non-resektabilitet hos 2% ved simpel laparoskopi, men yderligere fund hos 9% ved eksploration (73). De ikke erkendte forandringer var lokaliseret enten dybt i leveren eller i retroperitoneum / krøsrøden, hvilket ville have kunne visualiseres enten ved udvidet frilægning eller brug af LUS. Gevinsten ved laparoskopi afhænger dog af, hvilken teknik, der er anvendt til den indledende resektabilitetsvurdering. Dette understreges af en amerikansk opgørelse over laparoskopier i perioden 1995 til 2005, hvor "yield" faldt fra 20% i det første femår til 8% i det sidste. Der var desuden forskel mellem patienter udredt lokalt med optimal MDCT teknik og radiologisk ekspertise ved tolkning af undersøgelserne, hvilket gav et "yield" på 8%, og patienter udredt eksternt, hvor "yield" var 17% (74).

Tidligere undersøgelser har kunnet vise at LUS i forbindelse med LAP øger detektionsevnen med hensyn til at identificere de non-resektable tumorer (75, 76). En meta-analyse af kombinationen af laparoskopi og LUS angiver "True yield" for CP til 25 % (95 % CI 24-27) (77).

Som alternativ til præterapeutisk identifikation af dissemineret lidelse/lokal non-resektabel tumor kan man evaluere de forskellige billedmodaliteters evne til at forudsige mikroskopisk radikalt opereret (R0-resektion). En kombination af EUS og LAP/LUS eller CT og LAP/LUS kan forudsige muligheden for R0-resektion med mere end 90 % sikkerhed (37, 78). Der synes ikke at være risiko for udvikling af portmetastaser og peritonealt recidiv ved laparoskopi (79). Hvis man kombinerer LAP/LUS med EUS er det muligt at foretage en signifikant prognostisk stratificering af patienterne ud fra både stadium og resektabilitet inden der er påbegyndt nogen form for behandling (80).

Sammenligning af teknikker til vurdering af resektabilitet Der er få sammenlignende studier af MDCT og EUS til præoperativ vurdering af resektabilitet.

(tabel 3). De finder metoderne ligeværdige (43) eller CT bedre end EUS (10, 20) til vurdering og karindvækst og resektabilitet. Et studie finder EUS bedre, især til veneindvækst, ved sammenligning med spiral CT, men stort set ens ved sammenligning med MDCT (81).

I en prospektiv sammenligning af MDCT, EUS, MR og angiografi findes MDCT mest præcis til vurdering af resektabilitet, men EUS mest præcis i vurdering af tumorstørrelse og lymfeknudespredning og her anbefales en strategi med supplerende EUS, hvis CT tyder på resektabel tumor (10). En retrospektiv sammenligning af CT med 16 – 64 slice skannere og EUS finder EUS værdifuld, hvis der ikke er synlig tumor ved CT, men i tilfælde, hvor tumor visualiseres ved CT, giver EUS ingen yderligere oplysninger om tumor eller resektabilitet (82). Studiet ser dog alene på patienter, der i perioden blev eksplorativt laparotomeret og studiet belyser således ikke værdien for patienter, der aldrig kom frem til operation eller fik foretaget resektion. Omvendt anbefaler andre studier, ligeledes med tidssvarende resektabilitetskriterier og skannere, fortsat brug af EUS som supplement til CT (61, 62).

Konklusion og anbefaling Den initiale undersøgelse ved klinisk mistanke om CP er MDCT efter pancreasprotokol (B)

Ved fortsat klinisk mistanke om CP uden fund på CT skal der suppleres med EUS / MR (B)

Præoperativ vurdering baseres på MDCT eller MR og kan suppleres med EUS/LAP/LUS (B)

Præterapeutisk vurdering af TNM-stadium og resektabilitet skal afspejle behandlingsmulighederne (B)

Præoperativ malign diagnose er ikke nødvendig forud for kirurgisk resektion, men kræves hvis onkologisk behandling skal gives (B)

Verifikation af malign diagnose forud for palliativ onkologisk behandling kan opnås ved UL/CT-vejledt eller EUS-vejledt biopsi fra primær tumor eller metastase (B)

EUS-FNA har mindst risiko for seeding og EUS-FNA forud for kirurgi påvirker ikke overlevelsen (B)

EUS-FNA og perkutan UL vejledt biopsi kan anvendes til verificering af lymfeknudemetastaser (B)

Tabel 1

Oversigt over udvalgte studier

Forfatter / ref. nr Årstal Modalitet Antal pt.

Design Gold standard Evidensniveau

Soriano(10) 2004 EUS, CT,MR, angiografi

62 P OP 1b

DeWitt(43) 2004 EUS, CT 53 P OP 3b

Li(18) 2005 MDCT 54 P OP 2b

Bipat(9) 2005 UL, CT, MR Helical CT: 959

CT: 1473

MR: 583

UL: 2909

Metaanalyse

Op,B,EUS,FU 2a

Fristrup(38) 2006 EUS, LUS 146 R OP, FU 3b

Buchs(81) 2007 EUS, CT 153 R OP 3b

Zamboni(24) 2007 MDCT 114 R OP 3b

Kala(83) 2007 EUS, CT 86 R OP 3b

Puli(56) 2007 EUS 1308 Meta-analyse OP 2a

Klauss(84) 2008 MDCT 28 P OP 3b

Bao(20) 2008 EUS, MDCT 76/63 R OP 2b

Virtue(62) 2008 EUS 33 R OP 2b

Park(21) 2009 MDCT, MR 54 R OP 3b

Kauhanen(14) 2009 PET-CT, MDCT,MR

38 P OP, B, FU 3b

Lee(22) 2010 MDCT, MR 56 R OP 3b

Kaneko(85) 2010 MDCT 109 R OP 2b



Kim (11) 2010 MR, PET-CT 30 R OP, B 3b  
Holzapfel(29) 2011 CT, MR 31 P OP, B, FU 3b  
Koelblinger(6) 2011 MDCT, MR 23 P OP, FU 3b  
Motosugi(7) 2011 MDCT, MR 100 R OP, FU 3b  
Tellez-Avila(61) 2012 EUS, CT 50 P OP 2b  
Asagi(86) 2013 PET-CT 31 R OP, FU, B 2b  
Nawaz(55) 2013 EUS, CT 1330 Meta-analyse - 2a  
Wang(13) 2014 PET-CT, MDCT  
Meta-analyse - 2a  
Li(57) 2014 EUS 726 Meta-analyse - 2a

Design: P=Prospektiv, R=Retrospektiv Gold standard: FU=Follow Up, OP=Operation, B=Biopsi

## Tabel 2

### Studier af detektion / TNM vurdering

Forfatter / ref. nr Modalitet Antal pt.

Detektion N M TNM version Sens Spec Sens Spec Sens Spec

Koelblinger(6) CT 43 9398

96 70

MR 43 9598

96 100

Motosugi(7) CT 100 9496

98 60 95-97

MR 100 96 98 73-87 95-100

Bipat(9) UL 2909 76 75

Helical CT 959 91 85

Singel-CT 1473 86 79

MR 583 84 82

Kim(11) MR 24\* 79,2

Pet-ct 19 \* 73,7

Asagi(86) PET-CT 31 0,42 0,94 JPS 5.version

MDCT 16-sl 31 0,35 JPS 5. ed

Kauhanen(14) PETCT 38 85 94 88 (6/7)

38 (3/8) UICC 6.ed

MDCT 64-sl 38 85 67 43 (3/7)

38 (3/8) UICC 6.ed

MR 38 85 72 43 (3/7)

25 (2/8) UICC 6.ed

Forfatter / ref. nr Modalitet Antal pt.

T N M TNM version Sens Spec Sens Spec Sens Spec

DeWitt (T3/T4)(43)

EUS 49 93% 44% - - - -

CT 49 53% 44% - - - -

Soriano(10) EUS 62 44% 100% 36% 87% - -

CT 62 66% 100% 37% 79% 55% 96%

MR 62 53% 100% 15% 93% 30% 95%

Buchs (arterieindvækst / T4)(81)

EUS 90 42% - - - - -

CT 153 67% - - - - -

Puli (T3/T4)(56) EUS 1308 73% 90% - - - -

Li (T3/T4)(57) EUS 726 80% 90% 62% 74% - -

Nawaz (T3/T4)(55)

EUS 512-886 85% 91% 69% 81% - -

CT 272-431 58% 95% 24% 88% - -

\* Isoattenuerende på CT skanning

Tabel 3

Studier af resektabilitet

Forfatter / ref. nr.

Modalitet	Antal pt.	Non-resektabilitet	PPV	NPV
-----------	-----------	--------------------	-----	-----

Kriterier anført

Lu(16) CT single 2,5-3 mm

25 95% 93% Ingen ja

Soriano(10) MDCT 4 sl

3/5 mm

59 77%

89% \*

95%

80% \*

Vene ja

MR 1,0 T, 5 mm

62 73%

72% \*

81%

74% \*

Vene ja

EUS 62 64% 100% Vene-patch Ja

DeWitt(43) MDCT 4 sl

1,3/3,2 mm

53 90% 70% Vene nej

Li (grad af omskedning)(18)

MDCT 4 sl

2,5 mm

54 89% 94% Ingen ja

Frstrup(38) EUS 146 100% 53% Nej Ja

LUS 78 100% 79% Nej Ja

Buchs(81) CT single

MDCT 4 sl

108

45

44%\*\*

67%

84%\*\*

86%

Arterie Ja

EUS 90 61% 88% Arterie Ja

Zamboni(24) MDCT 4 – 64 sl, 0,51,2 mm

114 100% 89% Vene ja

Klaus(84) MDCT 16 sl

0,7 mm

28 86% 100% Ingen nej

Bao(20) MDCT 3mm 63 100% # 67% #

58%

Vene ja

Park(21) MDCT 4-64 sl, 0,6-2,5 mm

54 56% § 92% Vene ja

MR 1,5T

5 mm

54 53% § 90% Vene ja

Lee(22) MDCT 4 sl

1,25 mm

56 71-73% § 83-85% Vene ja

MR + MRA

3 mm

56 56-64% § 74-77% Vene ja

Kaneko(85) MDCT 16 + 64 slice

109 100%

100%

77% §§

85%

Ingen nej

Koelblinger(6) MDCT 64 sl 0,6 mm

23 71-75% 81-87% Ingen nej

MR 3T 1,7mm

23 80-85% 78-87% Ingen nej

Kala(83) EUS 36 95% 92% Nej Ja

CT 49 90% 50% Nej Ja

Virtue(62) EUS 33 100% 40% Vene Ja

Tellez-Avila(61) EUS 50 100% 93% Vene Ja

CT (16/64 slice)

50 60% 92% Vene Ja

Puli(56) EUS 1308 9,1x 0,3x - -

Li(57) EUS 726 7,2x 0,2x - -

Nawaz(55) EUS 250 86% 88% - -

CT 260 72% 87% - -

PPV: Positiv prædiktiv værdi for non-resektabilitet NPV: Negativ prædiktiv værdi for non-resektabilitet Kar-resektion: Vene: Veneindvækst ikke kontraindikation for resektion Arterie: Arterieindvækst ikke kontraindikation for resektion Ingen: Ingen brug af kar-resektion, karindvækst i både vene og arterie blev betragtet som non-resektabilitet Kriterier anført: Er der opgivet nøjagtige kriterier for non-resektabilitet

Bemærkninger:

∝ Positive/Negative Likelihood Ratio

\*Soriano: nederste linje er værdier for karindvækst

\*\*Buchs: PPV og NPV for kar-indvækst. Ptt. med påvist arterieindvækst blev ikke opereret

# Bao: Vurdering af kar-indvækst, R1-res regnet som nonresektabel, Tumor/venekontakt > 180°, tumor/arterie kontakt > 90°, NPV for hhv. veneindvækst og arterieindvækst

§ Park, Lee: Tumor/arterie kontakt defineret som indvækst

§§ Kaneko: NPV når tvivlsomt resektabel ved CT tolkes som hhv. resektabel og non-resektabel

## Bilag 1

CT Protokol for cancer pancreatis Parameter Detaljer

Skanningstype 1) Helical

Snittykkelse 0,5 – 1 mm

Interval 50-75 % overlap

kV 2) 120-140

mAs/slice 2) 200 - 300

Peroral kontrast Neutral eller med lav HU (f.eks. vand)

Intravenøs (i.v.) kontrast Iodkoncentration: > 300 mg I/ml

Injektionshastighed: 4-5 ml/sek.

Volume: 1,7 ml/kg (mim. 85 ml, max. 153 ml)

Threshold (HU) 150

I.v. kontrastfase 3) Pankreas-parenkymfase af øvre abdomen: 20 – 30 sek efter trigger

Porto-venøsfase: 65 – 70 sek. fra start af inj. Skal dække hele abdomen<sup>4)</sup>

Billedrekonstruktion Multiplan reformatering: 2-3 mm hhv. Coronal og saggital. Eventuel suppleret med

Maximumintensity projektion(MIP), "curved planar rekonstruktion" eller "Volume rendering"

1.  $\geq$  16-slice MDCT 2. Dosis modulering/ reduktion bør undgås, p.g.a. behovet for optimal billedrekonstruktion i flere planer 3. I.v. kontrastfase kan eventuel være forudgået af ikke – kontrastfase ("tomskanning") over pankreasregionen. Der bør bemærkes, at den første kontrastfase, er en "sen" arteriel fase, som er tidspunktet for den maximale kontrastopladning i det normale pankreasparenkym. Således også tidspunkt for maximale kontrast mellem tumor og det normale pankreasparenkym 4. Thorax medskannes enten i venefase eller sen arteriefase

## Referencer

1. van Gulik TM, Moojen TM, van Geenen R et al. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 1999;10 Suppl 4:85-8.
2. van Heerde MJ, Biermann K, Zondervan PE et al. Prevalence of autoimmune pancreatitis and other benign disorders in pancreatoduodenectomy for presumed malignancy of the pancreatic head. *Digestive diseases and sciences* 2012;57:2458-65.
3. Edge SB BD, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed.: New York, NY: Springer; 2010.
4. Takhar AS, Palaniappan P, Dhingsa R et al. Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. *BMJ* 2004;329:668-73.
5. Clarke DL, Thomson SR, Madiba TE et al. Preoperative imaging of pancreatic cancer: a management-oriented approach. *J.Am.Coll.Surg.* 2003;196:119-29.
6. Koelblinger C, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphasic 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer. *Radiology* 2011;259:757-66.3b
7. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011;260:44653.3b
8. Horton KM, Fishman EK. Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. *Radiologic clinics of North America* 2002;40:1263-72.
9. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 2005;29:438-45.2a
10. Soriano A, Castells A, Ayuso C et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am.J.Gastroenterol.* 2004;99:492-501.1b
11. Kim JH, Park SH, Yu ES et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology* 2010;257:8796.3b
12. Valls C, Andia E, Sanchez A et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR. American journal of roentgenology* 2002;178:821-6.3b
13. Wang XY, Yang F, Jin C et al. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014;20:15580-9.2a.
14. Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Annals of surgery* 2009;250:957-63.3b
15. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiologic clinics of North America* 2012;50:407-28.
16. Lu DS, Reber HA, Krasny RM et al. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR. American journal of roentgenology* 1997;168:1439-43.2b
17. Hough TJ, Raptopoulos V, Siewert B et al. Teardrop superior mesenteric vein: CT sign for unresectable carcinoma of the pancreas. *AJR. American journal of roentgenology* 1999;173:1509-12.3b
18. Li H, Zeng MS, Zhou KR et al. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. *Journal of computer assisted tomography* 2005;29:170-5.2b
19. Phoa SS, Reeders JW, Stoker J et al. CT criteria for venous invasion in patients with pancreatic head carcinoma. *The British journal of radiology* 2000;73:1159-64.3b
20. Bao PQ, Johnson JC, Lindsey EH et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography predictors of pancreatic cancer resectability. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2008;12:10-6; discussion 6.2b
21. Park HS, Lee JM, Choi HK et al. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2009;30:586-95.3b



22. Lee JK, Kim AY, Kim PN et al. Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *European journal of radiology* 2010;73:310-6.3b
23. Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W et al. MDCT in Pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *AJR. American journal of roentgenology* 2004;182:419-25.3b
24. Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM et al. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. *Radiology* 2007;245:770-8.3b
25. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology* 2009;16:1727-33.
26. Porembka MR, Hawkins WG, Linehan DC et al. Radiologic and intraoperative detection of need for mesenteric vein resection in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2011;13:633-42.
27. Morgan DE, Waggoner CN, Canon CL et al. Resectability of pancreatic adenocarcinoma in patients with locally advanced disease downstaged by preoperative therapy: a challenge for MDCT. *AJR. American journal of roentgenology* 2010;194:615-22.
28. Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2014;273:108-16.2b
29. Holzapfel K, Reiser-Erkan C, Fingerle AA et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetectorrow CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer. *Abdominal imaging* 2011;36:179-84.3b
30. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ et al. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2014;40:794804.
31. Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzeki M et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013;11:712-8.
32. Tang S, Huang G, Liu J et al. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *European journal of radiology* 2011;78:142-50.
33. Yoneyama T, Tateishi U, Endo I et al. Staging accuracy of pancreatic cancer: comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced PET/CT. *European journal of radiology* 2014;83:1734-9.
34. Mortensen MB. *Endoscopic Ultrasonography (EUS) in Malignant Tumors of the Upper Gastrointestinal Tract [PhD Thesis;PhD Thesis]*. Odense University: Odense; 1999.
35. Mortensen MB, Ainsworth AP, Langkilde LK et al. Cost-effectiveness of different diagnostic strategies in patients with nonresectable upper gastrointestinal tract malignancies. *Surg.Endosc.* 2000;14:278-81.
36. Mortensen MB, Frstrup C, Holm FS et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005;37:146-53.
37. Mortensen MB, Frstrup CW, Ainsworth AP et al. Combined preoperative endoscopic and laparoscopic ultrasonography for prediction of R0 resection in upper gastrointestinal tract cancer. *Br.J.Surg.* 2006;93:720-5.
38. Frstrup CW, Mortensen MB, Pless T et al. Combined endoscopic and laparoscopic ultrasound as preoperative assessment of patients with pancreatic cancer. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2006;8:57-60.3b
39. Eloubeidi MA, Tamhane A. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest.Endosc.* 2005;61:700-8.
40. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am.J.Gastroenterol.* 2002;97:1386-91.
41. Wittmann J, Kocjan G, Sgouros SN et al. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 2006;17:27-33.
42. Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH et al. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest.Endosc.* 1999;50:27-33.
43. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann.Intern.Med.* 2004;141:753-63.3b
44. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG et al. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am.J.Gastroenterol.* 2005;100:2658-61.
45. Mitsuhashi T, Ghafari S, Chang CY et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas: cytomorphological evaluation with emphasis on adequacy assessment, diagnostic criteria and contamination from the gastrointestinal tract. *Cytopathology* 2006;17:34-41.

46. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J.Gastroenterol.* 2006;12:246-50.
47. Kahl S, Malfertheiner P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of patients with solid pancreatic masses. *Dig.Dis.* 2004;22:26-31.
48. Micames C, Jowell PS, White R et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest.Endosc.* 2003;58:690-5.
49. Ngamruengphong S, Xu C, Woodward TA et al. Risk of gastric or peritoneal recurrence, and long-term outcomes, following pancreatic cancer resection with preoperative endosonographically guided fine needle aspiration. *Endoscopy* 2013;45:619-26.
50. Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND et al. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Gut* 2015.
51. Hanada K, Okazaki A, Hirano N et al. Diagnostic strategies for early pancreatic cancer. *Journal of gastroenterology* 2015;50:147-54.
52. Gonzalo-Marin J, Vila JJ, Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World journal of gastrointestinal oncology* 2014;6:360-8.
53. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large singlecenter experience. *Gastrointest.Endosc.* 1999;50:786-91.
54. Tio TL, Sie LH, Kallimanis G et al. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest.Endosc.* 1996;44:706-13.
55. Nawaz H, Fan CY, Kloke J et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP : Journal of the pancreas* 2013;14:484-97.2a
56. Puli SR, Singh S, Hagedorn CH et al. Diagnostic accuracy of EUS for vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointestinal endoscopy* 2007;65:788-97.2a
57. Li JH, He R, Li YM et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Digestive surgery* 2014;31:297-305.2a
58. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
59. Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest.Endosc.* 1999;50:357-61.
60. Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest.Endosc.* 2001;54:336-9.
61. Tellez-Avila FI, Chavez-Tapia NC, Lopez-Arce G et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: predictive values for endoscopic ultrasound and computed tomography imaging. *Pancreas* 2012;41:636-8.2b
62. Virtue MA, Mallery S, Li R et al. Clinical utility of endoscopic ultrasound in solid pancreatic mass lesions deemed resectable by computer tomography. *JOP : Journal of the pancreas* 2008;9:167-71.2b
63. Ngamruengphong S, Li F, Zhou Y et al. EUS and survival in patients with pancreatic cancer: a population-based study. *Gastrointestinal endoscopy* 2010;72:78-83, e1-2.
64. Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS et al. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest.Endosc.* 2005;61:854-61.
65. Chen G, Liu S, Zhao Y et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology* 2013;13:298-304.
66. Schmidt RL, Witt BL, Matynia AP et al. Rapid on-site evaluation increases endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration adequacy for pancreatic lesions. *Digestive diseases and sciences* 2013;58:872-82.
67. Wang KX, Ben QW, Jin ZD et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointestinal endoscopy* 2011;73:283-90.
68. Fogel EL, deBellis M, McHenry L et al. Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. *Gastrointest.Endosc.* 2006;63:71-7.
69. Eiholm S, Thielsen P, Kromann-Andersen H. Endoscopic brush cytology from the biliary duct system is still valuable. *Danish medical journal* 2013;60:A4656.
70. Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. *Gastrointest.Endosc.* 2000;52:74-7.
71. Mortensen MB, Frstrup C, Ainsworth A et al. Laparoscopic ultrasound-guided biopsy in upper gastrointestinal tract cancer patients. *Surgical endoscopy* 2009;23:2738-42.
72. Durup Scheel-Hincke J, Mortensen MB, Qvist N et al. TNM staging and assessment of resectability of pancreatic cancer by laparoscopic ultrasonography. *Surg.Endosc.* 1999;13:967-71.
73. Schnelldorfer T, Gagnon AI, Birkett RT et al. Staging laparoscopy in pancreatic cancer: a potential role for advanced laparoscopic techniques. *Journal of the American College of Surgeons* 2014;218:1201-6.

74. White R, Winston C, Gonen M et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *Journal of the American College of Surgeons* 2008;206:445-50.
75. Stefanidis D, Grove KD, Schwesinger WH et al. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review. *Ann.Oncol.* 2006;17:189-99.
76. Thomson BN, Parks RW, Redhead DN et al. Refining the role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of presumed pancreatic head and ampullary tumours. *Br.J.Cancer* 2006;94:213-7.
77. Hariharan D, Constantinides VA, Froeling FE et al. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers--A meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2010;36:941-8.
78. John TG, Greig JD, Carter DC et al. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann.Surg.* 1995;221:156-64.
79. Velanovich V. The effects of staging laparoscopy on trocar site and peritoneal recurrence of pancreatic cancer. *Surgical endoscopy* 2004;18:310-3.
80. Mortensen MB, Fristrup C, Ainsworth A et al. Combined pretherapeutic endoscopic and laparoscopic ultrasonography may predict survival of patients with upper gastrointestinal tract cancer. *Surgical endoscopy* 2011;25:804-12.
81. Buchs NC, Frossard JL, Rosset A et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: evaluation of endoscopic ultrasonography, computed tomography, ultrasonography, and angiography. *Swiss medical weekly* 2007;137:28691.3b
82. Cieslak KP, van Santvoort HC, Vleggaar FP et al. The role of routine preoperative EUS when performed after contrast enhanced CT in the diagnostic work-up in patients suspected of pancreatic or periampullary cancer. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology* 2014;14:125-30.
83. Kala Z, Valek V, Hlavsa J et al. The role of CT and endoscopic ultrasound in pre-operative staging of pancreatic cancer. *European journal of radiology* 2007;62:166-9.3b
84. Klauss M, Mohr A, von Tengg-Kobligh H et al. A new invasion score for determining the resectability of pancreatic carcinomas with contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology* 2008;8:204-10.3b
85. Kaneko OF, Lee DM, Wong J et al. Performance of multidetector computed tomographic angiography in determining surgical resectability of pancreatic head adenocarcinoma. *Journal of computer assisted tomography* 2010;34:732-8.2b
86. Asagi A, Ohta K, Nasu J et al. Utility of contrast-enhanced FDG-PET/CT in the clinical management of pancreatic cancer: impact on diagnosis, staging, evaluation of treatment response, and detection of recurrence. *Pancreas* 2013;42:11-9.2b