

# Gallblåse- och gallvägscancer

Nationellt vårdprogram

2019-09-10 Version: 1.1

### Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2017-01-16	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-09-10	Version 1.1 fastställd av RCC i samverkan

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2019-09-10.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Väst  
Nationellt vårdprogram gallblåse- och gallvägscancer  
September 2019

# Innehållsförteckning

<b>Kapitel 1 .....</b>	<b>7</b>
<b>Inledning .....</b>	<b>7</b>
1.1 Vårdprogrammets förankring.....	7
1.2 Förändringar jämfört med föregående version.....	7
1.3 Lagstöd .....	8
1.4 Evidensgradering .....	8
1.5 Definitioner .....	9
1.6 Standardiserat vårdförlopp .....	9
<b>Kapitel 2 .....</b>	<b>10</b>
<b>Mål med vårdprogrammet.....</b>	<b>10</b>
<b>Kapitel 3 .....</b>	<b>11</b>
<b>Epidemiologi och etiologi.....</b>	<b>11</b>
3.1 Gallgångscancer .....	11
3.1.1 Incidens internationellt.....	11
3.1.2 Incidens i Sverige .....	11
3.1.3 Etiologi.....	12
3.2 Gallblåsecancer .....	13
3.2.1 Incidens i Sverige .....	13
3.2.2 Etiologi.....	13
<b>Kapitel 4 .....</b>	<b>14</b>
<b>Naturalhistoria .....</b>	<b>14</b>
4.1 Gallgångscancer .....	14
4.1.1 Intrahepatisk gallgångscancer.....	14
4.1.2 Perihilär gallgångscancer .....	14
4.2 Gallblåsecancer .....	15
<b>Kapitel 5 .....</b>	<b>16</b>
<b>Prevention och diagnostik.....</b>	<b>16</b>
5.1 Primär prevention.....	16
5.1.1 Gallblåsepolyper.....	16
5.1.2 Primär skleroserande kolangit (PSC) .....	18
5.1.3 Koledokuscystor .....	19
5.1.4 Pancreaticobiliär maljunction .....	21
5.2 Tidig diagnostik .....	21
5.2.1 Radiologi .....	21
5.2.2 Borstcytologi .....	25
5.2.3 Kolangioskopi .....	28
5.3 Gallvägsavlastning .....	28
5.3.1 Tekniker för gallvägsavlastning .....	29
5.3.2 Gallvägsavlastning preoperativt.....	29
5.3.3 Stenttyper .....	30
5.3.4 Levervolym som bör dräneras .....	30
5.3.5 Metoder för att minska risken för tumöroklusion av stent .....	31

<b>Kapitel 6 .....</b>	<b>32</b>
<b>Symtom, kliniska fynd, stadiindelning.....</b>	<b>32</b>
6.1 Symtombeskrivning.....	32
6.1.1 Intrahepatisk gallgångscancer.....	32
6.1.2 Perihilär gallgångscancer .....	32
6.1.3 Gallblåsecancer.....	32
6.2 Kliniska fynd.....	32
6.2.1 Laboratorieprover .....	33
6.3 Diagnos.....	33
6.4 Stadiindelning .....	33
6.4.1 Gallgångscancer.....	33
6.4.2 Gallblåsecancer.....	35
<b>Kapitel 7 .....</b>	<b>36</b>
<b>Histopatologisk tumörklassifikation .....</b>	<b>36</b>
7.1 Inledning .....	36
7.2 Hantering av operationspreparat.....	37
7.2.1 Kirurgens hantering av operationspreparat .....	37
7.2.2 Patologens hantering av operationspreparat.....	37
7.3 Tumörklassifikation enligt WHO 2010 och TNM8 .....	38
7.3.1 Intrahepatisk gallgångscancer.....	38
7.3.2 Perihilär gallgångscancer .....	38
7.3.3 Gallblåsecancer.....	38
7.4 Grundläggande parametrar för pTNM-klassifikation och svarsrapportering .....	39
7.4.1 Intrahepatisk gallgångscancer.....	40
7.4.2 Perihilär gallgångscancer .....	42
7.4.3 Gallblåsecancer.....	44
7.4.4 Andra viktiga prognostiska parametrar .....	45
<b>Kapitel 8 .....</b>	<b>48</b>
<b>Multidisciplinär konferens .....</b>	<b>48</b>
<b>Kapitel 9 .....</b>	<b>49</b>
<b>Primär behandling.....</b>	<b>49</b>
9.1 Kirurgi vid gallgångscancer .....	49
9.1.1 Perihilär gallgångscancer .....	49
9.1.2 Intrahepatisk gallgångscancer.....	51
9.1.3 Levertransplantation vid gallgångscancer .....	52
9.2 Kirurgi vid gallblåsecancer .....	53
9.2.1 Tillstånd i gallblåsan och gallgång med ökad risk för malignitet .....	54
9.2.2 Gallblåsecancer i tidigt stadium.....	55
9.2.3 Gallblåsecancer avancerat stadium.....	57
9.2.4 Gallgångsresektion.....	57
9.2.5 Körtelutrymning .....	58
9.2.6 Pankreatikoduodenektomi för att uppnå radikalitet.....	59
9.2.7 Omfattning av leverresektion.....	59
9.2.8 Operation vs palliation vid avancerade stadier .....	59
9.2.9 Laparoskopisk eller öppen kirurgi.....	60
9.2.10 Stadiindelning med laparoskopi och laparoskopiskt ultraljud.....	60
9.2.11 Återfall .....	61
9.2.12 Uppföljning efter kurativ behandling .....	61
9.3 För liten kvarvarande levervolym efter resektionskirurgi.....	61
9.3.1 Hur ange behovet av kvarvarande levervolym och vilka gränsvärden finns? .....	61
9.3.2 Portavensembolisering .....	61

9.4	Peri- och postoperativ vård .....	62
9.5	Onkologisk behandling .....	62
9.5.1	Neoadjuvant behandling .....	62
9.5.2	Adjuvant behandling .....	62
9.5.3	Onkologisk behandling vid palliativ sjukdom .....	63
<b>Kapitel 10</b>	<b>.....</b>	<b>67</b>
<b>Egenvård</b>	<b>.....</b>	<b>67</b>
10.1	Livsstilsfaktorer .....	67
10.2	Skötsel av dränage .....	68
10.3	När ska patienten uppsöka sjukvård? .....	68
<b>Kapitel 11</b>	<b>.....</b>	<b>69</b>
<b>Uppföljning och behandling av återfall</b>	<b>.....</b>	<b>69</b>
<b>Kapitel 12</b>	<b>.....</b>	<b>70</b>
<b>Understödjande vård</b>	<b>.....</b>	<b>70</b>
12.1	Stöd, information och delaktighet .....	70
12.1.1	Fasta vårdkontakter .....	70
12.1.2	Aktiva överlämningar .....	71
12.1.3	Information och fortlöpande dialog under sjukdomsförloppet .....	71
12.2	Att främja livskvalitet genom symtomlindring .....	72
12.2.1	Hälsorelaterad livskvalitet .....	72
12.2.2	Bedöma och behandla symtom under sjukdomsförloppet .....	72
<b>Kapitel 13</b>	<b>.....</b>	<b>77</b>
<b>Cancerrehabilitering</b>	<b>.....</b>	<b>77</b>
13.1.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående .....	77
13.1.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering .....	77
<b>Kapitel 14</b>	<b>.....</b>	<b>78</b>
<b>Psykosocialt omhändertagande</b>	<b>.....</b>	<b>78</b>
14.1	Närstående .....	78
<b>Kapitel 15</b>	<b>.....</b>	<b>79</b>
<b>Omvårdnadsaspekter</b>	<b>.....</b>	<b>79</b>
15.1	Bekräftande omvårdnad .....	79
15.2	Skötsel av yttre gallvägsdränage (PTC-dränage) .....	79
15.2.1	Att leva med yttre gallvägsdränage (PTC-dränage) .....	79
15.3	Omvårdnadsdiagnoser .....	80
15.4	Perioperativ vård .....	80
15.4.1	Vätske- och elektrolytbalansen .....	81
15.4.2	Nutrition .....	81
15.4.3	Koagulationsrubbning .....	81
15.4.4	Postoperativ smärtlindring .....	82
15.4.5	Infektion .....	82
<b>Kapitel 16</b>	<b>.....</b>	<b>83</b>
<b>Palliativ vård</b>	<b>.....</b>	<b>83</b>
<b>Kapitel 17</b>	<b>.....</b>	<b>85</b>
<b>Underlag för nivåstrukturering</b>	<b>.....</b>	<b>85</b>

<b>Kapitel 18 .....</b>	<b>86</b>
<b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer .....</b>	<b>86</b>
<b>Kapitel 19 .....</b>	<b>87</b>
<b>Kvalitetsregister .....</b>	<b>87</b>
19.1 Svenska registret för cancer i lever och gallvägar .....	87
19.2 Cancerregistret .....	87
<b>Kapitel 20 .....</b>	<b>88</b>
<b>Referenser .....</b>	<b>88</b>
<b>Kapitel 21 .....</b>	<b>111</b>
<b>Vårdprogramgruppen.....</b>	<b>111</b>
21.1 Vårdprogramgruppens medlemmar.....	111
21.2 Jäv och andra bindningar .....	113
21.3 Remissinstanser .....	113
<b>Kapitel 22 .....</b>	<b>115</b>
<b>Förkortningar.....</b>	<b>115</b>
<b>Bilaga 1 .....</b>	<b>117</b>
<b>Farmakologiskt behandlingsförslag vid klåda .....</b>	<b>117</b>
<b>Bilaga 2 .....</b>	<b>118</b>
<b>Aktuella omvårdnadsdiagnoser genom sjukdomsförloppet.....</b>	<b>118</b>
Kapitel 10 Egenvård .....	118
Kapitel 12 Understödjande vård .....	118
Kapitel 13 Rehabilitering.....	118
Kapitel 14 Psykosocialt omhändertagande.....	119
Kapitel 15 Omvårdnadsaspekter .....	119

## KAPITEL 1

# Inledning

Vårdprogrammet för gallvägscancer omfattar intrahepatisk och perihilär gallgångscancer samt gallblåsecancer. Cancerformen är ovanlig och behäftad med dålig prognos. Därför finns ett behov av att sammanställa aktuell kunskap i ett vårdprogram med rekommendationer om val av behandling och lämplig vårdnivå.

## 1.1 Vårdprogrammets förankring

Som framgår av deltagarförteckningen, har vårdprogramgruppen en bred förankring bland professioner som handlägger dessa patienter. Det saknades en specifik patientförening för gallvägscancer när vårdprogrammet påbörjades. Kunskaper och erfarenheter har därför inhämtats genom enkäter och möten med patienter och närstående. Dessa benämns som grupp för *Patientrepresentanterna*.

Vårdprogrammet har inför revideringen 2019 gått på remissrunda till berörda specialist- och patientföreningar. De inkomna synpunkterna har sammanställs och vårdprogrammet reviderats till följd av dem. Därefter har det fastställts av RCC samverkan.

## 1.2 Förändringar jämfört med föregående version

Revisionen av vårdprogrammet 2019 motiveras av behov av uppdatering med förändringar angående...

- statistik, med uppdaterad incidens
- komplettering avseende gallblåsepolyper, där det förtydligas att polyp hos PSC patient skall bedömas vid MDK
- tillägg av text om att förekomst av maljunction mellan gallgång och pancreasgång kan medföra risk för cancer i gallgång och gallblåsa
- ny text angående familjär riskökning vid gallblåsecancer, men att det inte har kopplats till genetiska förändringar
- TNM, där version 7 ersätts med version 8. Det innefattar förändrad T-klassificering för intrahepatiskt cholangiocarcinom, och där det vid gallblåsecancer särskiljs på cancer som lokaliseras på periotoneal resp leversida. Avseende lymfkörtelmetastaser införs N2 vid 4 eller fler lymfkörtelmetastaser.
- perihilär gallgångscancer där det införts en nationell konferens för kurativt syftande behandling, och den kirurgiska behandlingen har centraliserats till Stockholm och Göteborg
- kemoterapidelen har uppdaterats mot bakgrund av rapporterade studier, men rekommendationer har inte förändrats.

Sammanfattningsvis innehåller revisionen faktaförändringar och information om centralisering vid perihilar gallgångscancer (genomfört sedan november 2017 enligt beslut av RCC i samverkan och SKL). Den aktuella revisionen innefattar inte förändringar som bedöms påverka organisation eller ekonomi.

## 1.3 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** ([2017:30](#)). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

**Patientlagen** ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar ([3 kap 1–2 § patientlagen](#)). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patienttrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** ([2010:349](#)) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

## 1.4 Evidensgradering

Ambitionen har varit att gradera rekommendationerna enligt det internationellt utarbetade GRADE-systemet, för att klassificera styrkan på det vetenskapliga underlaget. För kirurgisk behandling av gallblåsecancer har ett HTA-projekt (Health Technology Assessment) genomförts. Detta arbetssätt är resurskrävande, men nödvändigt för GRADE-systemets användning. Vårdprogramgruppens resurser har inte medgivit motsvarande gradering av övriga rekommendationer, utan dessa grundar sig på litteraturstudier samt egna och internationella grupperns erfarenheter, och graderas enligt följande:

- Använd.
- Använd förmodligen.
- Använd förmodligen inte.
- Använd inte.

I takt med att det vetenskapliga underlaget för handläggning av gallgångscancer förbättras, rekommenderar vårdprogramgruppen att resurser avsätts för ytterligare HTA-projekt inför en kommande revision av detta program.



## 1.5 Definitioner

Gallvägscancer utgörs av gallgångscancer och gallblåsecancer.

Proximalt respektive distalt anges i förhållande till gallflödet. Intrahepatiska gallgångar är således proximalt belägna i förhållande till koledokus.

Intrahepatisk gallgångscancer definieras som gallgångscancer, lokaliserad i levern, proximalt om andra generationens gallgångar.

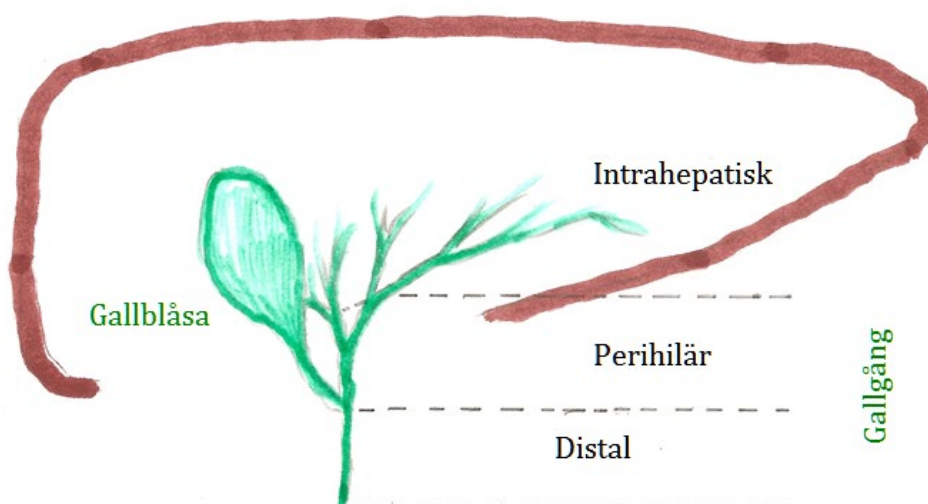
Andra generationens gallgångar flyter samman och bildar höger respektive vänster gallgång.

Dessa bildar tillsammans duktus hepaticus communis och ändrar namn till duktus koledockus efter inmyningen av duktus cystikus.

Perihilär gallgångscancer är lokaliserad i området från och med andra generationens gallgångar till cysticus inmyning.

Begreppet gallgångscancer i detta vårdprogram innefattar både intrahepatisk och perihilär gallgångscancer.

Distal gallgångscancer omfattar området från cysticus inmyning till utflödet i tolvfingertarmen (ampulla Vateri). Denna cancer ingår i [vårdprogrammet för pankreascancer](#).



Figur 1. Uppdelning av gallgångscancer i intrahepatisk, perihilär och distal lokalisering

## 1.6 Standardiserat vårdförlopp

För gallvägscancer finns ett standardiserat vårdförlopp (SVF) framtaget, gällande från och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och SVF. Vårdprogrammet anger lämplig behandling och ligger till grund för SVF. SVF beskriver processen från välgrundad misstanke till start av första behandling. Vad som utgör välgrundad misstanke och maximala ledtider för den enskilda patienten finns angivna i SVF.

SVF för gallvägscancer kan laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardforlopp-lever-galla/>



## KAPITEL 2

# Mål med vårdprogrammet

Detta vårdprogram har sammanställts på uppdrag av Regionalt cancercentrum i samverkan för att sprida kunskapen om gallvägscancer i Sverige och bidra till en mer enhetlig vård.

Vårdprogrammet är kopplat till Svenska registret för cancer i lever och gallvägar (SweLiv), <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/kvalitetsregister/>

Vårdprogrammet syftar till att ge riktlinjer för

- utredning
- behandling
- uppföljning.

Andra mål är att

- öka informationen till patienter, närstående och personal
- bidra till samarbete mellan de discipliner som deltar i utredning, behandling och uppföljning
- identifiera kunskapsluckor samt stimulera till förbättringsarbete och forskning
- vara ett underlag för beslut gällande nivåstrukturer
- identifiera kvalitetsindikatorer.

## KAPITEL 3

# Epidemiologi och etiologi

## Sammanfattning

Intrahepatisk och perihilär gallgångscancer står tillsammans med gallblåsecancer för 6 promille av alla nya cancerfall i Sverige, och drabbar till 95 % personer äldre än 50 år.

Specifika riskfaktorer för dessa cancerformer finns.

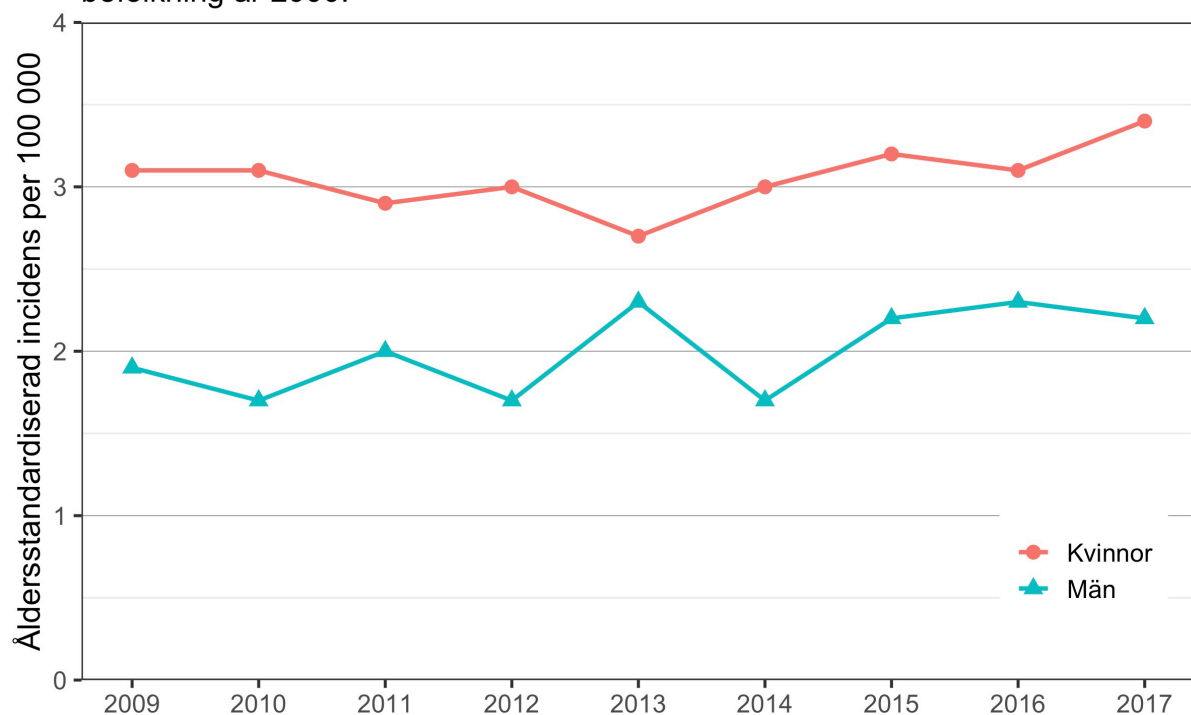
## 3.1 Gallgångscancer

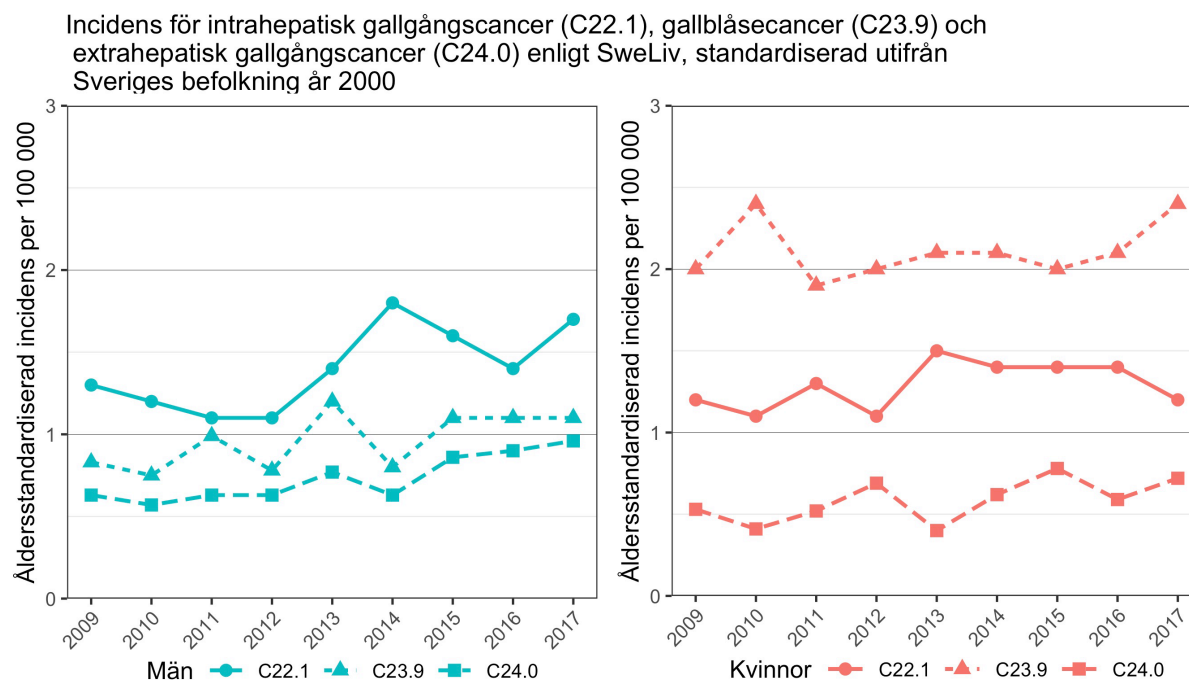
### 3.1.1 Incidens internationellt

Incidensen av gallgångscancer uppvisar stor geografisk variation, mellan 85 (nordöstra Thailand) och 0,35 (Kanada) fall per 100 000 innevånare [1-3].

### 3.1.2 Incidens i Sverige

Incidens för gallvägscancer (intra- och extrahepatisk gallvägscancer samt gallblåsa), förutom distal gallvägscancer som registreras tillsammans med pankreascancer. Incidens enligt SweLiv standardiserad utifrån Sveriges befolkning år 2000.





Figur 3.1

### 3.1.3 Etiologi

Gallgångscancer är en heterogen cancer, vars huvudsakliga riskfaktor, förutom levercirros, är leverbandmask och hepatit B i Asien och skleroserande kolangit och hepatit C i västländerna [4].

Av riskfaktorer skiljer man på de som är specifika för intrahepatisk respektive perihilar gallgångscancer och gemensamma riskfaktorer.

Risken att drabbas av intrahepatisk gallgångscancer ökar vid hepatolitiasis, hepatit C och sannolikt även vid hepatisk schistosomiasis och hepatit B.

Ökad risk för perihilar gallgångscancer ses vid pankreatikobiliär mynningsavvikelse med gallgångsdilatation och förekomst av gallsten [5].

Gemensamma riskfaktorer för båda typerna är levercirros, leverbandmask, skleroserande kolangit, koledokuscysta, toxiner (Thorotrast, dioxin). Möjliga, gemensamma riskfaktorer är diabetes, övervikt, alkohol, rökning, genetisk polymorfism, Carolis sjukdom, inflammatorisk tarmsjukdom, kolangit, koledokussten och kirurgisk biliär-enterisk anastomos [5].

Skilda biologiska och molekylära karakteristika mellan intrahepatisk och perihilar gallgångscancer talar för olika karcinogena processer och skilda ursprungsceller i cirka 50 % [5, 6].

## 3.2 Gallblåsecancer

### 3.2.1 Incidens i Sverige

2017 registrerades 199 fall av gallblåsecancer i SweLiv. Ålderstandardiserad incidens framgår av figur.3.1

Åldersfördelningen följer annan cancer, dvs. den är ovanlig före 60 års ålder och medianåldern vid insjuknande är 74 år.

### 3.2.2 Etiologi

Studier från Chile, England, Kanada, USA och Sverige har visat ett inverst förhållande för gallblåsecancer mellan incidens/mortalitet och antalet kolecystektomier. Associationen mellan gallsten och gallblåsecancer är starkare än för övrig gallgångscancer. Kolecystektomi eliminerar risken för framtida utveckling av gallblåsecancer och vid undersökning av den borttagna gallblåsan kan cancer i tidigt skede diagnostiseras [7, 8].

Etiologin för kolesterolgallstenar antas vara en interaktion mellan genetiska och andra faktorer, som ålder, kvinnligt kön, övervikt, multipla graviditeter, låg fysisk aktivitet och rubbning i lipidmetabolismen. Kronisk inflammation och bakterienärvaro kan leda till karcinogena prekursorer för gallblåsecancer.

Ärftlighet vid cancer i gallgång och gallblåsa är sparsamt studerat. En italiensk fall-kontroll studie [9] där man följde 740 patienter med pankreas- och gallvägscancer och jämförde med 1408 matchade kontroller visade en ökad risk för att insjukna i gallblåsecancer (visade en familjär ansamling av gallblåsecancer).

En svensk studie av Hemminki et al från 2003 [10] baseras på data från Cancerregistret som i sin tur har länkats till ett flergenerationsregister, vilket ger en möjlighet att analysera familjär anhopning av olika cancerformer. Studien visar att det finns en familjär risk för gallblåsecancer då föräldern insjuknat i gallblåsecancer, men den absoluta risken är fortfarande låg. Däremot kunde man inte säkert säga om den ökade risken var kopplad till ärftligheten för uppkomst av gallsten och/eller dietära faktorer. Studien visade även att gallblåsecancer var kopplad till riskökning för pankreascancer. Man konkluderar att det finns en familjär risk för gallblåsecancer men att miljöfaktorer kan spela en stor roll och att fynden motiverar till framtida studier avseende genetisk predisponering för gallblåsecancer.

En nyligen publicerad studie från Van Dyke et al [11] har undersökt om det finns någon koppling mellan annan familjär cancer (bland annat Lynch syndrom och neurofibromatos typ 1) och gallvägscancer (inkluderade gallblåsecancer samt intra- och extrahepatisk gallgångscancer). Man har utgått från "The Biliary Tract Cancers Pooling Project" (BiTCaPP) som kombinerar data från 28 prospektiva studier och involverar över 2,8 miljoner människor. Sammanfattningsvis kunde man inte visa på en association mellan annan familjär cancer och gallvägscancer. Studien har inte undersökt eventuell koppling mellan familjär gallgångscancer och insjuknande av gallgångscancer.

Sammanfattningsvis finns riskökning i familj för gallblåsecancer, om nära anhörig drabbats, men orsaken kan vara miljö snarare än ärftlighet. Den absoluta risken är fortfarande låg, och vi rekommenderar ingen surveillance av anhöriga.

## KAPITEL 4

# Naturalhistoria

**Sammanfattning**

Gallvägscancer debuterar ofta med vaga symtom, och diagnos ställs ofta först vid avancerad sjukdom. En av fem som insjuknar planeras för potentiellt botande behandling i Sverige. Femårsöverlevnaden är bättre för gallblåsecancer än för gallgångscancer.

Återfall är vanligt även efter kurativt syftande kirurgi, delvis beroende på svårigheter att genomföra mikroskopiskt radikal kirurgi. För att möta dessa personers behov är det därför viktigt att kuration och palliation inte ses som separata vårdtjänster utan integreras i teamet runt den enskilda patienten.

## 4.1 Gallgångscancer

Den tidiga gallgångscancern har en smygande karaktär. Specifika radiologiska tecken eller tumörmarkörer för att detektera begynnande tumörsjukdom saknas varför korrekt och tidig diagnos också i en riskgrupp (PSC eller cirros) kan vara [7]. Växt utanför lever- och gallvägar, tumörstadium, allmäntillstånd, samt nivåer av CA 19-9 och CEA har prognostisk betydelse (se kommande kapitel). Information om resultat och andelar som behandlas utgår från uppgifter i SweLivs årsrapport, <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/kvalitetsregister/>

### 4.1.1 Intrahepatisk gallgångscancer

Fjärrmetastasering är relativt ovanlig men lung- och skelettmetastaser förekommer. Hälften lever fem år efter kurativt syftande kirurgi. Medianöverlevnaden då symptomlindrande behandling planeras är kort, och även i gruppen som planeras för cellgiftsbehandling understiger den ett år i Sverige, men tumörens dubblingstid och cellgiftskänslighet uppvisar variationer.

### 4.1.2 Perihilär gallgångscancer

Femårsöverlevnad ses nästan enbart efter kurativt syftande kirurgi. Om ingreppet bedöms som radikalt lever hälften efter fem år. Även efter kirurgi som bedömts som ej säkert radikal registreras femårsöverlevnad för cirka 20 %.

## 4.2 Gallblåsecancer

Vid gallblåsecancer som är begränsad är prognosen god [8]. Vid begränsning till slemhinnan eller muscularis rapporteras en långtidsöverlevnad på 65–80 %. Dock är prognosen sämre om vi ser till alla som insjuknar, då lever bara en av fem efter fem år. För de som blir behandlade med kurativt syftande kirurgi lever hälften. Långtidsöverlevnad ses fr.a. vid T1-T2, innefattande polyper som har övergått i cancer (cancer ses fr.a. vid polyp  $\geq$  10 mm) [12]. Även om prognosen är mer dyster vid T3 finns dock långtidsöverlevnad för den grupp som ansetts vara möjlig att resekeras.

Screening av gallblåsan blir främst aktuell vid PSC (se kapitel 5.1.2.3 Gallblåsepolyp och PSC), samt då det har påvisats maljunction i pancreaticobiliära gången. En gallblåsecancer ger symtom då den har växt över på omkringliggande vävnader, med symtom som smärta, viktnedgång, illamående, kräkningar eller ikterus [13, 14]. Kolecystit kan leda till upptäckt av gallblåsecancer, framför allt hos äldre patienter [15].



## KAPITEL 5

# Prevention och diagnostik

## 5.1 Primär prevention

### 5.1.1 Gallblåsepolyper

#### Sammanfattning och rekommendationer

- Vid förekomst av gallblåsepolypp med storlek  $\geq 10$  mm och vid polypp oavsett storlek hos en patient med PSC, bör kolecystektomi övervägas.  
Rekommendation: Använd.
- Vid operation av gallblåsepolypp med storlek  $\geq 10$  mm bör handläggningen vara såsom vid misstanke om gallblåsemalignitet. Kirurgi vid gallblåsecancer .  
Rekommendation: Använd.
- Gallblåsepolyper 5–9 mm bör följas upp med ultraljud var 6:e månad. Om ingen tillväxt sker kan kontrollerna avslutas efter 2 år.  
Rekommendation: Använd förmodligen.

Ultraljud är förstahandsvalet vid undersökning av gallblåsan. Med mer frekvent användande av ultraljud och förbättrad teknologi upptäcks fler gallblåsepolyper, där prevalensen uppskattas vara 4–7 % [16]. Polyper kan klassificeras som pseudopolyper eller sanna gallblåsepolyper. Pseudopolyper utgör 70 % av alla polyper [17] är oftast kolesterolpolyper. De sanna gallblåsepolyperna kan delas in i icke-neoplastiska och neoplastiska polyper [12]. De icke-neoplastiska polyperna utgörs av hyperplastiska polyper, inflammatoriska polyper, adenomyom, fibrom och lipom, medan de neoplastiska polyperna består av adenom, adenokarcinom, skivepitelkarcinom samt mucinösa cystadenom (histopatologiskt). De neoplastiska polyperna är maligna eller premaligna förändringar.

Av de som opereras på misstanke om polypp finner man en förekomst av malignitet eller premaligna tillstånd i ca 3–4 % [13]. Storleken på polyppen är den viktigaste prediktiva variabeln för malignitet [14]. I en studie där man följde 1 558 patienter med gallblåsepolyper var risken för malignitet 24 gånger större om polyppen var  $\geq 10$  mm [15] jämfört med polyper  $< 10$  mm. Andra faktorer talande för malignitet är ålder  $> 50$  år, primär skleroserande kolangit, symtom samt solitära och bredbasiga polyper [12]. I ett flertal studier rekommenderas kolecystektomi om storleken på gallblåsepolyppen överstiger 10 mm. Vid gallblåsepolyper hos en patient med PSC rekommenderas operation (se kapitel 5.1.2.3 Gallblåsepolypp och PSC).

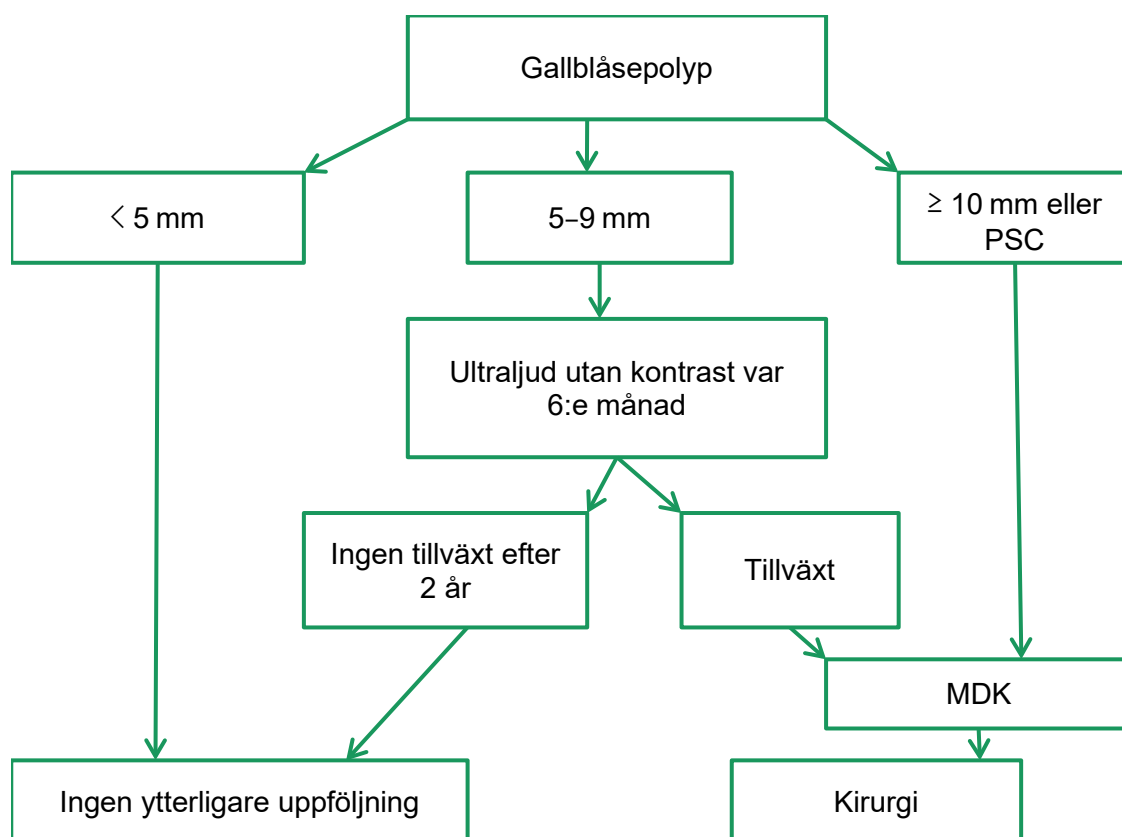


### 5.1.1.1 Surveillance (övervakning)

De flesta accidentellt upptäckta gallblåsepolyper är <10 mm och följs ofta upp med förnyade ultraljudsundersökningar, om inte indikation för kolecystektomi föreligger. Det finns idag inte en standardiserad surveillance av gallblåsepolyper, utan uppföljningen styrs ofta av lokala rutiner. I en nyligen publicerad översikt [18] diskuteras tillväxthastighet och risk för malignitetsutveckling i gallblåsepolyper. Vid genomgång av litteraturen kan aktuell evidens inte säkerställa korrelationen mellan tillväxthastighet och malignitetsutveckling och inte heller rekommendera ett standardiserat uppföljningsprogram. Däremot visar en studie från England, där 467 patienter med gallblåsepolypp följdes upp med surveillance eller kirurgi (uppföljningstid i median 39 månader), att alla som hade malign eller premalign histologi hade haft en storleksprogression av gallblåsepolyppen [13], dock har man inte kunnat visa att tillväxthastighet är en signifikant prediktor för neoplasia [12].

Det saknas tydliga riktlinjer för uppföljning av gallblåsepolyper och evidensläget är lågt när det gäller handläggning av gallblåsepolyper framför allt i storleksordningen 5–10 mm. Trots detta kan man inte utesluta risken för malignitetsutveckling.

I september 2017 publicerades europeiska riktlinjer gällande handläggning och uppföljning av gallblåsepolyper [19]. Man rekommenderar kolecystektomi vid gallblåsepolyper  $\geq 10$  mm. För mindre polyper innefattar rekommendationerna en utökad uppföljning jämfört med våra svenska riktlinjer, men vårdprogramgruppen rekommenderar att vår behandlingsalgoritm skall kvarstå.



Figur 6. Rekommenderad handläggning av accidentellt upptäckt gallblåsepolypp

## 5.1.2 Primär skleroserande kolangit (PSC)

### Sammanfattning och rekommendationer

- Patienter med PSC bör genomgå surveillance 1 gång/år.  
Rekommendation: Använd förmodligen.
- MRCP/MRT är icke-interventionell och med acceptabel sensitivitet och bör därför utgöra förstahandsval för surveillance.  
Rekommendation: Använd förmodligen.
- CA 19-9 ökar sensitiviteten, men är isolerat av lågt diagnostiskt värde. CA 19-9 bör därför alltid bedömas i relation till MRCP/MRT.  
Rekommendation: Använd förmodligen.
- Vid förekomst av malignitetsmisstänkt atypi bör ställning tas till levertransplantation.  
Rekommendation: Använd förmodligen.
- Vid gallblåsepolyp ska patienten diskuteras på MDK  
Rekommendation: Använd

### 5.1.2.1 Inledning

Primär skleroserande kolangit (PSC) innebär inflammatoriska förändringar och skleros i gallgångar intra och eller extrahepatiskt. En klart ökad risk finns för att utveckla gallgångscancer, med en årlig incidens på 0,5–1,5 % och en kumulativ livstidsrisk på 5–20 % [7, 20, 21].

### 5.1.2.2 Surveillance (övervakning)

Indikation för surveillance kan föreligga för att följa sjukdomen, dess progress, och behov av intervention. I Sverige genomförs för närvarande en studie vid PSC som studerar värdet av årlig MR, också för att bedöma dess möjlighet att upptäcka tidigt gallgångscancer. Surveillance av PSC-patienter för tidig gallgångscancer-upptäckt, vilket möjliggör kurativ behandling, rekommenderas idag av internationell expertis [22, 23]. Prospektiva studier som bevisar bättre överlevnad till följd av tidig upptäckt av tumör saknas dock. Den pågående svenska studien är därför av vikt.

Eftersom gallgångscancer tidigt i förloppet sällan ger upphov till en avgränsad tumör bör gallgångscancer alltid misstänkas hos en PSC-patient som utvecklar en dominant striktur (DS) med ikterus, buksmärtor och viktnedgång. Ikterus och buksmärtor utgör emellertid en del av PSC-sjukdomens naturalförlopp utan bakomliggande GALLGÅNGSCANCER, varför surveillance inte enbart kan baseras på kliniska symtom och lab. Många centra tillämpar en strategi med årliga kontroller med MRCP/MRT och CA 19-9 [24]. DS definieras vid ERCP som antingen en stenosis på mindre än 1.5 mm vid ductus koledokus/hepaticus communis eller en stenosis på mindre än 1.0 mm vid de första generationsgrenarna (dvshöger eller vänster gallgång) [25] ses hos 36–56 % av PSC-patienterna någon gång under sjukdomsförloppet [26, 27], som i majoriteten av fallen är benigna [28]. Någon motsvarande definition av DS på MRT finns inte i dagsläget. Det finns dock några radiologiska tecken som bör väcka misstankar om malignitet och följaktligen utredas vidare med ERCP med borstcytologi och eventuellt intraduktala biopsier [24]. Dessa fynd är närvaro av en striktur som orsakar prestenotisk dilatation som är mera prominent jämfört med de övriga strikturerna och/eller fördröjd utsöndring av hepatobiliärt kontrastmedel i gallgångarna och/eller har tydligt progredierat jämfört med föregående undersökningar.

### 5.1.2.3 Gallblåsepolyp och PSC

Patienter med PSC har en ökad risk för förekomst av malignitet i gallblåsepolyper. Därför rekommenderas regelbunden undersökning av gallblåsan och attolecystektomi genomförs om det finns gallblåsepolyper, oavsett storlek efter diskussion på MDK.

Den radiologiska differentialdiagnostiken mellan benigna och maligna strukturer vid PSC utgör en stor utmaning. I en retrospektiv genomgång visade sig MRCP, ERCP och DT vara likvärdiga för gallgångscancer-diagnostik. Sensitiviteten, specificiteten och den diagnostiska träffsäkerheten för MRCP låg på 76–78 % [20]. Tillägg av MRT ökade sensitiviteten till 89 % med oförändrad specificitet och diagnostisk träffsäkerhet. UL är billigt och har god tillgänglighet, men har en lägre sensitivitet än MRCP [21]. Användningen av DT som surveillancemetod begränsas av den joniserande strålningen.

I två nyligen publicerade studier har FDG-PET visat sig kunna detektera gallgångscancer hos PSC-patienter med hög sensitivitet och specificitet [21, 22]. Den låga tillgängligheten och strålexpositionen vid upprepade undersökningar gör att metoden inte bör användas som surveillancemetod, men den utgör ett komplement till övrig utredning när denna är inkonklusiv.

### 5.1.2.4 Tumörmarkörer

CA 19-9 är den mest studerade serummarkören för gallgångscancer vid PSC. CA 19-9 stiger emellertid även vid benigna tillstånd i lever-gallvägarna, t.ex. vid akut bakteriell kolangit, kolestas och cirros, och vid extrahepatisk malignitet. Cirka 5–10 % av befolkningen saknar det så kallade Lewis-antigenet och därmed förmågan att uttrycka CA 19-9.

Beroende på studiepopulationen och vald cut off-nivå varierar sensitiviteten och specificiteten mellan 38–89 % och 50–98 % i olika studier. Högre cut off-nivåer har inte konsekvent visat sig öka den diagnostiska säkerheten för gallgångscancer [23, 29–34].

### 5.1.2.5 Borstcytologi

Hur förekomsten av malignitetsmisstänkt atypi eller polysomi i borstprov ska handläggas på en patient med PSC, är en kontroversiell fråga. I Sverige, med relativt god tillgång till donatorer, förespråkas transplantation efter konfirmation [22, 35] se kapitel 5.2.2 Borstcytologi.

## 5.1.3 Koledokuscystor

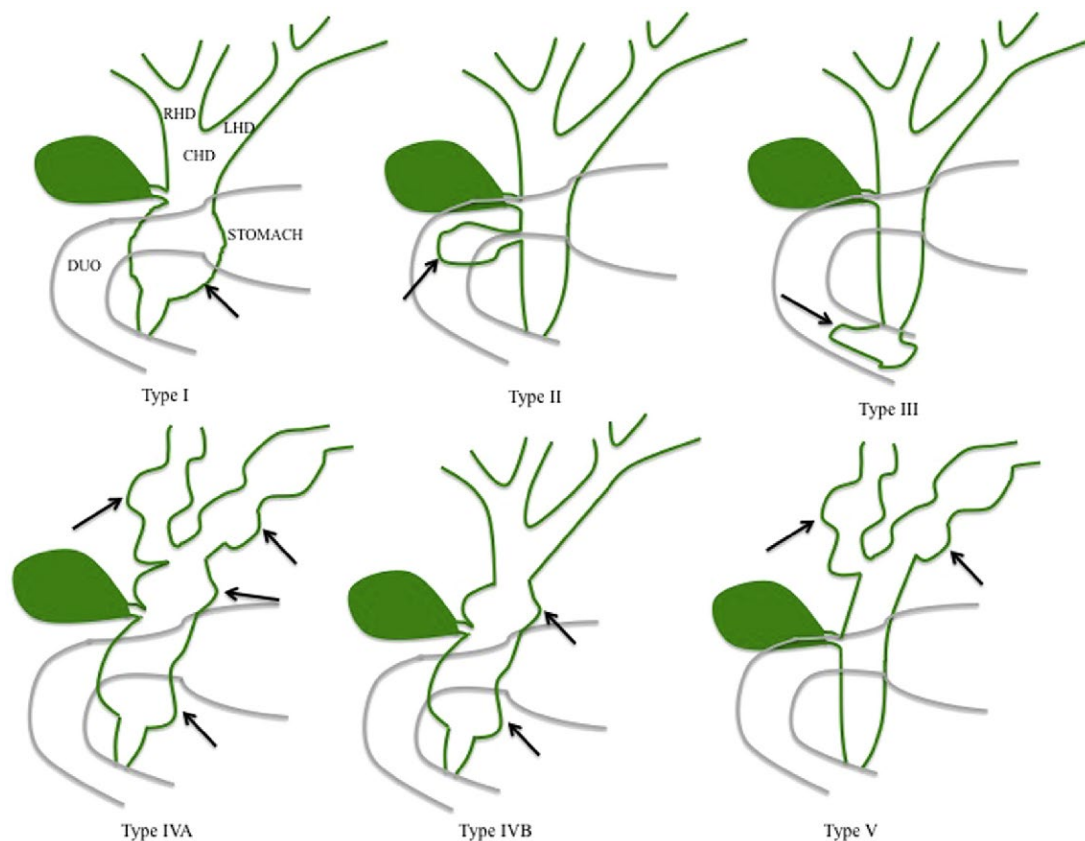
### Sammanfattning och rekommendationer

- Koledokuscystor är ovanliga och bör därför bedömas på en multidisciplinär konferens, där beslut tas om individuell handläggning.  
Rekommendation: Använd.
- Koledokuscystor typ I och IV ska resekeras i sin extrahepatiska del p.g.a. risk för cancerutveckling.  
Rekommendation: Använd.
- Koledokuscystor typ II, III och V behöver bara resekeras om de ger symtom.  
Rekommendation: Använd förmodligen.

Koledokuscystor är kongenitala. Incidensen är 1/100 000–150 000 i västvärlden, men de är vanligare i Sydostasien [36]. Symtom som leder till upptäckt är vanligen gallvägssymtom och buksmärta hos vuxna, och ikterus och palpabel förändring hos barn [37, 38].

Gallgångsmalignitet ses hos 10–30 % av alla vuxna personer med koledokuscystor [39–41]. Vanligast är gallgångscancer, men även gallblåsecancer förekommer.

Den vanligaste klassificeringen baseras på cystornas utseende och lokal (figur 1), där typ I och typ IV har högst risk för malignifiering, medan typ II, III och V har låg risk [42].



Figur 7. Klassificering av koledokuscystor, bild från Soares et al.[1]

Koledokuscystor avbildas bäst med kolangiografi via ERCP eller PTC, men även MRCP ger god avbildning och har fördelen av att vara noninvasiv.

Koledokuscystor, fr.a. typ IV, som upptäcks hos foster eller nyfödda är associerade med ökad risk för tidig leverfibrosutveckling. Denna risk minskar om tidig excision av koledokuscystan utförs, varför detta rekommenderas [43, 44]. I en studie av 42 barn under 16 år som opererats för koledokuscystor sågs ingen malignitetsutveckling (medeluppföljningstid 8,9 år) [37].

Hos personer med koledokuscystor typ I och typ IV bör hela koledokus och gallblåsan excideras och en Roux-en-Y-hepatikojejunostomi utföras [36, 45].

Om operation är indicerat av symtomlindrande skäl hos personer med koledokuscystor typ II kan divertikektomi övervägas medan papillotomi kan vara tillräckligt för att behandla koledokuscystor typ III. Någon surveillance av dessa patienter är inte nödvändig.

Symtomatiska koledokuscystor typ V (Carolis sjukdom) behandlas med leverresektion vid unilobärt engagemang eller transplantation vid bilobärt [46]. Asymtomatisk bilobär sjukdom behöver emellertid inte opereras utan istället bli föremål för surveillance [36].

Prognosen efter resektion av koledokuscystor är mycket god (> 90 % 5- årsöverlevnad) [47] men en ökad risk för gallgångsmalignitet kvarstår mer än 15 år postoperativt [36]. Långtidsuppföljning med bilddiagnostik (kapitel 5 Prevention och diagnostik) och leverfunktionsprov rekommenderas därför [36].

#### 5.1.4 Pancreaticobiliär maljunction

I takt med att choledochuscystor (från Todani typ 1 och 4) alltmer uppmärksammas som premaligna tillstånd i gallträdet har fokus också riktats mot sk pankreatiko-biliär maljunction (PBM). I studier från Japan har man kunnat visa att så gott som alla choledochuscystor av Todani typ 1 och 4 har PBM [48]. PBM har definierats som en kongenital utvecklingsanomal med onormal fusion mellan gall- och pankreasgång, vilket leder till en ovanligt lång ”common channel” och ofta en ovanligt rät vinkel mellan gall- och pankreasgång där dessa sammanlöper intrapankreatiskt [49]. Konsekvensen av detta kan vara att sfinkter Oddi inte blockerar möjligheten till reflux av pankreassaft till gallträdet (och vice versa). En ofta framförd hypotes är att sådan reflux är carcinogen [50]. Det som på senare tid tilldragit sig ökat intresse är observationen att PBM kan föreligga utan samtidig förekomst av choledochuscysta och att detta tillstånd på samma sätt är förenat med en ökad cancerrisk [51]. Dessa observationer har gjorts i främst Japan och om situationen är likartad i västvärlden är ännu oklart. Det återstår också att klart definiera PBM och utifrån nuvarande kunskapsläge är det svårt att utforma riktlinjer angående förebyggande kirurgi i form av gallvägsresektion och cholecystektomi. Kännedom om tillståndet och ökad vaksamhet föreslås tills vidare.

## 5.2 Tidig diagnostik

### 5.2.1 Radiologi

#### Sammanfattning och rekommendationer

- DT lever/buk i flera kontrastmedelsfaser för detektion, stadiindelning och resektabilitetsbedömning.  
Rekommendation: Använd.
- MRT i flera kontrastmedelsfaser, inkl. MRCP, för detektion, stadiindelning och resektabilitetsbedömning.  
Rekommendation: Använd.
- FDG-PET/DT för stadiindelning i selekterade fall (t.ex. misstanke om lymfkörtel eller fjärrmetastaser).  
Rekommendation: Använd.
- MRT i flera kontrastmedelsfaser, inkl. MRCP för surveillance av PSC-patienter.  
Rekommendation: Använd.

Radiologin har en avgörande roll för såväl diagnos, stadiindelning och resektabilitetsbedömning, som tidig detektion hos patienter med hög risk att utveckla gallvägscancer. Beträffande diagnosen och stadiindelningen/resektabilitetsbedömningen vore det optimala om en radiologisk modalitet samtidigt kunde tillföra all den relevanta informationen, vilket dock inte alltid är möjligt.

Tillgängliga metoder är ultraljud (med eller utan intravenöst kontrastmedel), kontrastmedelsförstärkt datortomografi (DT) liksom magnetisk resonanstomografi/magnetisk resonanskolangiopankreatikografi (MRT/MRCP) och fluorodeoxyglukos-positronemissionstomografi (FDG-PET) med eller utan DT (FDG-PET/DT).

### 5.2.1.1 Gallgångscancer

Baserat på morfologi klassificeras gallgångscancer i

- i. tumörbildande (eng. massforming)
- ii. periduktal infiltrativ
- iii. intraduktal växande [52].

De flesta av de intrahepatiska gallgångscancern tillhör den tumörbildande typen, medan de perihilära tillhör den periduktala infiltrativa typen [53]. Viss överlappning finns mellan de ovan nämnda typerna. Det är ytterst avgörande för såväl en korrekt diagnos som stadiindelningen eller resektabilitetsbedömningen av den perihilära gallgångscancern att bildtagningen – oavsett modalitet – utförs före en eventuell gallvägsavlastning.

#### 5.2.1.1.1 Diagnos, stadiindelning och resektabilitetsbedömning

Gallgångscancer av tumörbildande typ uppvisar vid både DT och MRT perifer kontrastmedelsuppladdning i sen artärfas och progressivt ökande kontrastmedelsuppladdning mot förändringens centrala omfång i de senare vaskulära faserna. Detta avspeglar förändringens arkitektur: viabel tumör belägen perifert och fibröst stroma centralt [54-56]. Indragning av leverkapseln, proximal gallvägsdilatation och metastaser i det övriga parenkymet kan föreligga. Små förändringar som saknar centralt fibröst stroma eller nekros uppvisar ofta homogen arteriell kontrastuppladdning och kan likna hepatocellulär cancer (HCC), speciellt hos patienter med cirros [57, 58]; hos dessa patienter är avsaknad av washout talande för gallgångscancer snarare än HCC [59]. På ultraljud identifieras den tumörbildande typen som en homogen tumör med oregelbunden hypoekogen periferi [60].

Periduktal infiltrativ typ växer – oavsett lokalisation – längs med gallgångsväggen. Denna blir progressivt förtjockad och så småningom tillkommer lumenminskning i denna nivå som leder till uppströms gallgångsvidgning [61]. Vid DT och MRT uppvisar förändringen kontrastmedelsuppladdning i högre grad än det omgivande parenkymet [62]. Vid ultraljud ses förändringen som antingen en liten tumör eller en diffus väggförtjockning av gallgången med eller utan uppströms gallgångsvidgning [60].

Den intraduktalt växande typen identifieras som en polypös eller papillär tumör inom en vidgad gallgång, oftast som malignifiering av en intraduktal papillär neoplasia (IPN) av gallgångarna. På DT ses det en vidgning av gallgångarna med eller utan tillkomst av polypös eller papillär tumör, vilken uppvisar högre attenuering än omkring gallvätska vid icke-kontrastmedelsförstärkta bilder och något lägre dito än omgivande leverparenkym vid kontrastmedelsförstärkta bilder, sannolikt p.g.a. avsaknad av fibröst stroma [63]. Förändringar som utvecklas multifokalt kan likna multipla konkrement [64, 65]; därför är det viktigt att jämföra bilder före och efter kontrastmedelstillförsel [66]. Jämfört med de övriga två typerna, är de intraduktalt växande tumörerna oftare multifokala



och utan associerad atrofi av motsvarande leversegment [66]. Ifall den intraduktalt växande typen producerar stora mängder av mucin så blir hela gallträdet vidgat p.g.a. nedsatt gallavflöde och de segmentella/lobära gallgångarna blir då disproportionerligt mycket vidgade [67].

Stadieindelningen enligt TNM utgår ifrån den lokalisationsmässiga klassificeringen. För såväl intrahepatisk som perihilär gallgångscancer kan både DT och MRT/MRCP ge värdefull information om tumörens lokala (intra- och extrahepatiska) utbredning, kärlengagemang samt lymfkörtel- och fjärrmetastaser [68]. Dessutom är förekomst av multipla metastaser en avgörande faktor för stadiindelningen av den intrahepatiska typen; för detta är MRT lever efter tillförsel av hepatobiliärt kontrastmedel mycket värdefull [69]. Tumör-relaterade parametrar som generellt omöjliggör resektion är avancerad lokalutbredning, kärlengagemang samt lymfkörtel- eller fjärrmetastaser.

Beträffande stadiindelningen av perihilär gallgångscancer, visade en metaanalys från 2012 att DT hade en träffsäkerhet på 86 % för att bedöma det longitudinella tumörens engagemang, medan sensitiviteten/specificiteten för att bedöma engagemang av vena porta, arteria hepatica och lymfkörtlarna var 89/92 %, 83/93 %, och 61/88 %. Således är DT en relativt pålitlig metod för bedömning av både det longitudinella tumörens engagemang och det vaskulära engagemang men har låg känslighet för lymfkörtelstatus. Kvaliteten hos de inkluderade studierna – bedömd enligt det dedicerade instrumentet QUADAS [70] – var måttlig, konkluderar författarna av denna metaanalys.

Beträffande stadiindelningen av intrahepatisk gallgångscancer, anges i European Association of the Study of Liver's 2014 riktlinjer för diagnos och behandling, att DT och MRT/MRCP har visat sig ha den högsta vetenskapliga evidensen (A) och är således starkt rekommenderad [52] för att bedöma både den lokala tumörutbredningen och tillkomsten av lymfkörtel- och fjärrmetastaser [71]. Den metodologi som har använts för denna evidensgradering är dock oklar varför rekommendationen bedöms som högst osäker.

FDG-PET/DT har en rapporterad specificitet på 80 % för att detektera lymfkörtel- och fjärrmetastaser, men har begränsad användbarhet för att bedöma den lokala utbredningen och resektabiliteten [72-74].

#### 5.2.1.1.2 Tidig diagnostik

Patologiska tillstånd som ökar risken för att patienter utvecklar gallgångscancer innefattar gallgångsstensjuka, primär skleroserande kolangit (PSC), gallgångsparasitos, gallgångscystor, PBM m.m. [75]. Surveillance av dessa patienter ökar potentiellt chansen för tidig upptäckt av gallgångscancer [76]. Dessa tillstånd kan dock likna eller dölja cancerförändringarna, vilket ytterligare försvårar diagnostiken.

Hos PSC-patienter är tillkomsten av cancer svårt att detektera. MRCP avbildar enbart lumenförändringar och med tanke på att signifikanta strikturer förekommer även enbart p.g.a. inflammation så kan kontrastmedelsförstärkta DT- och MRT-bilder vara behjälpliga [20, 77]. Fynd som kan tala för tillkomsten av cancer är oregelbunden väggförtjockning, snabbt påkommen eller markant gallgångsvidgning och segmentell/lobär atrofi [78, 79].

Hos patienter med gallgångsstensjuka som utvecklar gallgångscancer ses det – utöver de ovan beskrivna radiologiska tecknen till gallblåsecancer – segmentell/lobär atrofi eller lumenminskning/strikturering av motsvarande gren av vena porta. MRT-fynd som talar för cancer är oskarpt avgränsad eller tunn perifer kontrastuppladdning och hög signalintensitet vid T2-viktade bilder, medan fynd som talar för benigna förändringar (abscess eller pseudotumör) är

måltavla-liknande kontrastuppladdning, multilobulerat utseende (eng. cluster appearance), perifokal hög signalintensitet vid T2-viktade bilder och multifokal utbredning [80].

### 5.2.1.2 Gallblåsecancer

Morfologimässigt finns de följande tre typerna av gallblåsecancer:

- i - tumöromvandling av gallblåsebädden,
- ii - diffus/fokal gallblåseväggförtjockning, och
- iii - intraluminal polypös förändring

Där (i) är den vanligaste, (iii) den ovanligaste tumörtyper, och (ii) den svåraste att diagnostisera [81]. Det senare beror på att ett flertal benigna sjukdomar (t.ex. akut/kronisk kolecystit, adenomyomatös, hepatit och sammanfallen lumen) är vanligare och kan simulera eller till och med maskera gallblåsecancer.

Ultraljud används vanligtvis som förstahandsmetod för att bedöma gallblåsepatologi och kan lätt diagnostisera avancerade tumörer, men har begränsningar för att upptäcka tidiga tumörer och stadieindela [82]. Diskontinuerlig eller diffus väggförtjockning, väggförfalkningar, intraluminalt buktande eller väggadherent tumör samt oskarp avgränsning gentemot leverparenkymet är alla fynd relaterade till gallblåsecancer [83].

Med DT kan man få en bättre bedömning av gallblåseväggförtjockningen, speciellt när några delar av gallblåsan inte kan tillräckligt avbildas med ultraljud (p.g.a. habitus, skymmande tarmgaser m.m.). Markant väggförtjockning (> 10 mm) i kombination med oregelbunden konfiguration eller tydlig asymmetri talar för tumör [81]. Sensitivitet för att detektera gallblåsecancer har rapporterats vara upp till 90 %, speciellt för detektion av tumörer tillhörande stadiet T2 eller högre [84]. Tumörerna brukar vara lågattenuerande före och uppvisar uppladdning efter intravenös tillförsel av kontrastmedel; gallblåsebädden kan vara helt tumöromvandlad med oskarp avgränsning eller gallblåsan kan identifieras med asymmetrisk väggförtjockning eller innehållande en intraluminalt buktande tumör.

På MRT är gallblåsecancer iso- eller hypointens på T1-viktade och lätt hyperintens på T2-viktade bilder samt uppvisar likadant kontrastuppladdningsmönster som vid DT [82]. Benigna tillstånd som kan simulera gallblåsecancer (t.ex. adenomyomatös och xantho-granulomatös kolecystit) kan lättare urskiljas på MRT (T2- respektive T1-viktade in/opposed-phase bilderna).

Både riktade DT- och MRT-undersökningar är värdefulla för bedömningen av överväxt på gallgångar, kärl och övriga intilliggande strukturer samt för lymfkörtel- och fjärrmetastaser, vilka är avgörande faktorer inför eventuell kirurgi.

Ökat FDG-upptag i gallblåseparenkymet indikerar en malign process, men är ett ospecifikt tecken eftersom flera andra maligna tillstånd i området också kan uppvisa detta [85]. Dessutom kan även benigna inflammatoriska tillstånd uppvisa ett ökat FDG-upptag. FDG-PET är värdefullt för att upptäcka lymfkörtel- och fjärrmetastaser och således modifiera stadieindelningen [86].



## 5.2.2 Borstcytologi

### Sammanfattning och rekommendationer

- Cytologi är förstahandsmetod för att fastställa diagnosen gallgångscancer vid surveillance och diagnostik av dominant striktur, och bör besvaras med standardiserad terminologi. Rekommendation: Använd.
- Cytologisk provtagningsteknik och analysmetod ska ske med standardiserad teknik. Vätskebaserad diagnostik ska användas. Rekommendation: Använd.
- FISH-analys, ger en sensitivitet och specificitet som kan vara likvärdig med cytologi. Analysen ska därför alltid användas, om tillräckligt material finns, vid klinisk misstanke om malignitet. Rekommendation: Använd.
- FISH-analys, som tillägg till cytologi, ökar sensitivitet och specificitet vid atypi. Rekommendation: Använd.
- Nivåstrukturering av cytologi  
Cytologisk diagnostik av gallgångscancer kräver specialisering, och för att möjliggöra acceptabel specificitet och korta ledtider, krävs centraliserad bedömning. Rekommendation: Använd förmodligen.

#### 5.2.2.1 Indikation för cytologi

Vid dominant striktur eller radiologisk misstanke om gallgångsmalignitet ingår cytologisk diagnostik i utredningen. Cytologisk undersökning med borstning vid PSC har en sensitivitet på < 50 % av fallen [87]. Vid mer riktad borstning av en malign stenosis vid ERCP/PTC kan högre sensitivitet påräknas, men en negativ cytologi utesluter inte malignitet.

#### 5.2.2.2 Anvisningar för provtagning av cytopatologi

Cytologiskt prov tas med borste. Rekommendationer kan inte ges avseende fabrikat. Borsten placeras i gallgången och ska med ett stadigt läge föras flera gånger (5 har föreslagits) genom stenosen [88]. Är stenosen så pass långsträckt att hela stenosen inte nås med en borstning så ska en andra borste placeras mer proximalt och ta prov på samma sätt, dock för separata analyser.

Borsten avlägsnas i stängd position genom arbetskanalen av duodenoskopet. Konventionella utstryk görs inte, utan vätskebaserad cytologi bör användas. Flera olika burkar för vätskebaserad cytologi finns på marknaden, beroende på vilket system som används på patologen. Efter provtagning ska borsten skakas ordentligt i avsedd burk innehållande vätskebaserat fixativ, minst 10 gånger medurs. Om det finns fragment på borsten får man skrapa bort det och lägga i samma burk. Borsten kasseras därefter.

Fördelen och syftet med vätskebaserad cytologi är att använda så många celler som möjligt för cytomorfologisk analys och om det behövs FISH-analys för aneuploidi. Dessutom finns inga speciella krav vid transport (is eller akut transport behövs inte).

Fixerade prov ger en bättre morfologisk bild för cytologisk bedömning. Galla skadar cellerna tydligt om provet inte blir fixerat.

### 5.2.2.3 Cytopatologiska metoder

Det vätskebaserade provet som kommer till laboratoriet hanteras initialt i ett automatiserat system som producerar cytologiska glas, vilka färgas med Papanicolaou-färgning.

I första hand tillvaratas celler för cytologi. Resultatet av FISH-analys bör vara en del av det cytologiska utlåtandet. Cytopatologen bör bestämma om materialet kan användas för FISH-analys i cellfattiga och starkt inflammerade material. Användning av cellblock-metodiken (paraffinkloss som utgörs av cytologiskt material) kan bidra till diagnosen, den differentiella diagnosen och metodutvecklingarna med hjälp av immunhistokemiska och molekylärpatologiska analyser.

Ett cytologiskt internationellt klassifikationssystem finns [89-95]. För gallvägar rekommenderas ett modifierat 5-gradigt system, se tabell/kapitel 5.2.2.5 Cytologiska diagnostiska kategorier.

### 5.2.2.4 Cytopatologisk bedömning

Cytopatologisk diagnostik kräver tillgång till kliniska uppgifter som bidrar eller påverkar diagnosen. Inflammatoriska eller infektiösa förändringar (speciellt vid PSC), och förekomst av stent kan skapa fällor vid den morfologiska undersökningen [96].

Nödvändiga kliniska uppgifter på remiss för cytopatologi
Klinisk bakgrund och riskgrupp (t ex PSC).
Radiologiska fynd (benign/malignitetsmisstänkt? Mätbar tumör – solitär, periduktalt infiltrerande, intraduktalt växande eller kombinationer).
Förekomst av klinisk inflammation eller gallstenar.
Aktuell eller tidigare stent.
Lokal för cytologi, och ev. åtgärd som kan påverka utseende, t.ex. användande av diatermi.

Atypins gradering är baserad på cytomorfologiska atypikriterier för körteldifferentierade neoplasier. Dessa är ökad cellularitet och överlagrade kärnor, polaritetsstörning, förstorade kärnor med storlek och formvariationer, oregelbundna kärnmembran, förtjockade kärnmembran, atypiska nukleoler, kromatinklumpar och hyperkromasi, dissociationstendens i de atypiska cellerna [97].

Cytologiska förändringar klassas enligt kategorierna (I–V) i tabell/kapitel 5.2.2.5 Cytologiska diagnostiska kategorier.. Diagnostiska kriterier bör ges tillsammans med deskriptiva diagnoser. Utlåtandet bör vara tydligt och klart avseende vilken kategori som provet tillhör (I–V). Benigna reaktiva cellförändringar bör kategoriseras som kategori II. Om cytopatologen är osäker på om cellförändringarna är reaktiva eller neoplastiska bör fallet kategoriseras som oklar atypi (III). Att diagnostisera en lågradig biliär intraepitelial neoplas (BilIN-I) vid cytologisk undersökning är omöjligt eller svårt, i så fall kan det kategoriseras som oklar atypi (kategori III). Högradiga biliära intraepiteliala neoplasier (BilIN2-3) kan inte skiljas från invasiva adenocarcin i en cytologisk undersökning.

### 5.2.2.5 Cytologiska diagnostiska kategorier

Kategori	Diagnos/utlåtande	Förklaring/tillägg
I	Icke diagnostiskt utbyte	Anledning för otillräcklighet
II	Benign	Med eller utan inflammation
III	Oklar atypi	Med eller utan inflammatoriska förändringar, lågradig dysplasi?
IV	Malignitetsmisstänkt atypi	
V	Malign	Subtypa om möjligt

#### 5.2.2.5.1 Kodning

Cytolog kodar cellförändringar, med angivande av lokal (T-kod) tex lever eller gallblåsa, och dels en bedömning av cellförändringarnas svårighetsgrad (M-kod).

**Tabell 1. Cytologisk kodning för tumörlokalisering (T) och vävnadsbedömning (M).**

<b>SNOMED kod</b> <b>Cytopatolog anger såväl T som M kod. T xx kod anger anatomisk lokalisering. M xxxx anger om vävnaden avviker från normal vävnad, och om kriterier för malignitet uppfylls.</b>	
T 58 Gallgång extrahepatiska gallgångar/papilla Vateri T 585 Koledokus T 56 Lever	M 09000 (otillräckligt material för diagnos) M 09450 (inga hållpunkter för malignitet) M 69700 (atypi UNS) M 81403X (misstänkt adenokarcinom) M 81403 (adenokarcinom)

### 5.2.2.6 Fluorescence in situ-hybridisering (FISH)

FISH-analys bidrar till ökad sensitivitet och specificitet av de cytologiska materialen och kan vara informativ även vid benign cytologi [93, 98, 99]. Denna analys utförs på cytologiska glas av vätskebaserad cytologi eller på snittet från ett cellblock. Det kan även utföras på färgade/arkiverade glas om det behövs. UroVysion® Bladder Cancer Kit (UroVysion; Abbott Molecular, IL) nyttjar fluorescensmärkta DNA-prober, för att detektera polysomi av kromosomerna 3, 7, 17, och förlust av tumörsuppressorgen CDKN2A (tidigare kallad p16) lokaliserad på den långa armen av kromosom 9 (9p21).

#### 5.2.2.6.1 Bedömningskriterier för UroVysion på gallgång

De bedömningskriterier som gäller för FISH-analys med UroVysion är att analysen talar för cancer om fem eller fler celler visar polysomi. Polysomi av provet är definierat när cellen visar extra kromosomer av två eller fler kromosomer, inkluderande kromosom 3, 7, 17 eller av lokuset

9p21 (CDKN2A) inom samma cell [100, 101] eller deletion av ena eller båda kopiorna av CDKN2A i minst 10 celler [102].

### 5.2.3 Kolangioskopi

Via peroralt endoskop kan kolangioskopi utföras. Instrumenten skiljer sig beträffande tjocklek, känslighet och diagnostisk räckvidd. Med nyare instrument ges möjlighet till biopsitagning och i vissa fall behandling, t.ex. blodstillning eller polypektomi.

Kolangioskopi med SpyGlass eller Mother-Baby-instrument har visat lovande resultat vad gäller inspektion och behandlingsmöjligheter [88], men det kan vara svårt att få ett stabilt läge. Direkt kolangioskopi med ultratunna gastroskop har visat sig ge bättre bildkvalitet. Dessa har större arbetskanaler vilket ger bättre diagnostiska möjligheter [103, 104]. Moderna instrument är utrustade med bildförstärkning som NBI eller konfokal lasermikroskopi som kan göra det möjligt att skilja mellan inflammatoriska och maligna förändringar [105].

Riktad biopsitagning kan hjälpa till i diagnostiken [106]. En visuell inspektion av suspekta stenoser i avgränsning av skleroserande kolangit/stenproblematik eller misstanke om malignitet [106] kan i enstaka fall tillföra patientnytta [105, 107-109].

Kolangioskopi bör göras på specialistcentra med tillräcklig volym och efter diskussion på regional multidisciplinär konferens (MDK). Antalet personer som genomför dessa undersökningar ska vara begränsat för att upprätthålla en god reproducerbarhet och kvalitet.

## 5.3 Gallvägsavlastning

### Sammanfattning och rekommendationer

För potentiellt operabla patienter rekommenderas:

- Gallvägsavlastning vid ikterus bör utföras först efter adekvat radiologisk utredning som ger möjlighet till resektabilitetsbedömning. Vid hilustumör bör MR/MRCP göras.  
Rekommendation: Använd.
- Patienter med nydiagnostiserad hilustumör bör bedömas vid en regional MDK innan avlastning sker, eftersom avlastningen är komplex och ett misslyckat ingrepp kan leda till svåra komplikationer.  
Rekommendation: Använd.

Vid palliation:

- Vid palliativ avlastning bör dränering av > 50 % av den funktionella levervolymen eftersträvas.  
Rekommendation: Använd.

Gallgångscancer och gallblåsecancer växer ofta in eller engagerar körtlar i leverhilus med påföljande gallstas och ikterus som kan kräva avlastning. Tumörer som påverkar distala gallgången är ofta lättare att avlasta medan hilushinder är mer komplicerat.

Innan avlastning sker krävs adekvat diagnostik, som ger möjlighet till resektabilitetsbedömning [99] och vid hilustumör även diskussion vid MDK [110]. Vid akut behov av avlastning kan bildmaterial insamlas före sådan åtgärd och bedömas efteråt.

### 5.3.1 Tekniker för gallvägsavlastning

Om patienten inte är i operabelt tillstånd eller har en irresektabel sjukdom erbjuds palliativ avlastning om tillståndet medger det. Gallvägarna dräneras då genom att en stent eller kateter placeras genom det obstruerade området. Detta kan åstadkommas med endoskopisk eller perkutan teknik. Inför avlastningen ges antibiotikaproylax för att minska risken för kolangit.

Med endoskopisk teknik (endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi, ERCP) kan stent av plast (endoprotes) eller metall placeras för dränering av galla till duodenum (inre dränering).

Med perkutan teknik (perkutan transhepatisk kolangiografi, PTC) kan en metallstent placeras för inre dränering eller plastkateter för yttre dränering (PTC-kateter).

Avlastning med PTC kan medföra en högre frekvens lyckad dränering jämfört med ERCP, framför allt vid Bismuth III–IV-tumörer [111]. PTC-metoden kan uppfattas som mer invasiv, då en transhepatisk kanal skapas iatrogen. Vid hilustumörer finns flera studier som talar för att PTC är att föredra framför endoskopisk avlastning [112–114], men generellt sett är PTC-metoden behäftad med mer komplikationer jämfört med endoskopiskt avlastande teknik [115].

Gallvägsavlastning hos patient med hilustumör bör ske på en enhet med stor erfarenhet, eftersom ett misslyckat ingrepp kan leda till svåra komplikationer. Val av avlastningsmetod ska ske efter gemensam bedömning av interventionsradiologer och endoskopister.

#### 5.3.1.1 Inre och yttre dränering

Fördelarna med inre dränering är att gallan rinner ner i tarmen och patienten inte behöver ha något som sticker ut ur kroppen och kräver skötsel och kontroller. Nackdelarna är att stenten kan ockluderas av högviskös galla med débris eller av tumöröversväxt med påföljande kolangit.

Fördelarna med yttre dränering är att det kan hållas öppet med regelbunden genomspolning, och vid ocklusion kan det bytas över ledare utan att patienten behöver sövas. Nackdelarna är obehag eller smärta i hud/bukvägg och att gallläckage kan inträffa kring dränet [116].

### 5.3.2 Gallvägsavlastning preoperativt

Att avlasta gallvägarna inför en planerad operation är kontroversiellt [99, 117, 118]. I flera retrospektiva studier har man inte sett någon skillnad i postoperativ mortalitet [117, 119] medan andra rapporter har visat ökad morbiditet hos patienter med preoperativ avlastning jämfört med dem som opererades direkt [117].

Hos patienter med kolangit [99, 120] eller där utvidgad leverresektion planeras [99, 121] kan preoperativ avlastning dock vara en förutsättning för kurativt syftande kirurgi eller palliativ cytostatikabehandling. Genom att återställa gallflödet till tarmen förbättras leverfunktionen vilket motverkar uppkomst av lever- och njursvikt. Dessutom förbättras koagulation och nutritionsstatus, allmäntillståndet kan stärkas och en många gånger mycket besvärande klåda kan förbättras eller försvinna.

Mindre retrospektiva studier visar förbättrade möjligheter till resektion [122] och minskad postoperativ morbiditet [114] hos patienter med preoperativ avlastning både med [122] och utan [114] återförande av galla till tarmen.

I de fall då preoperativ avlastning är indicerad ska man eftersträva att placera dränet i den del av levern som ska sparas (future liver remnant, FLR)[114, 121].

Avlastning med PTC-teknik kan innebära risk för implantationsmetastaser [112, 123]. Även om denna risk är liten så är prognosen dålig för dem som drabbas [124, 125]. Andra PTC relaterade komplikationer är hemobili, portavenstrombos, gallläckage och fistulering. Fördelar med ERCP som metod för gallvägsavlastning är att det är en mindre invasiv metod än PTC.

### 5.3.3 Stenttyper

Gallvägsdränering kan göras med plaststent (PS) via ERCP eller med självexpanderande metallstent (SEMS) via ERCP eller PTC. PS är billigare, kan repositioneras och vid behov bytas över ledare. SEMS är dyrare att köpa in, men står öppna längre [110, 126-128] och kräver därmed lägre frekvens reintervention vilket kan göra dem mer kostnadseffektiva [110].

SEMS kan vara täckta partiellt eller helt, med polyuretan eller silikon (mer gallbeständigt) eller otäckta, dvs. med öppna metallmaskor. Otäckta SEMS kan ockluderas av tumörinväxt [129] medan täckta SEMS lättare migrerar [129] och kan täcka över sidogångar med påföljande kolangit [99]. Otäckta SEMS är permanenta medan täckta SEMS går att ta ut. En metaanalys av 5 randomiserade multicenterstudier inkluderande 781 patienter visade att heltäckta självexpanderande metallstentar hade signifikant längre öppetstående samt längre stentöverlevnad jämfört med otäckta SEMS [106].

SEMS som placeras i hilus är vanligen otäckta för att inte ockludera sidogångarna. De går således inte att repositionera och risk finns för tumörinväxt. Även vid benign diagnos sker en hyperplasi av vävnad som kan blockera stenten. Detta gör reintervention besvärlig då både den ursprungliga stenosen och den ockluderade stenten måste passeras.

Många menar att om överlevnadstiden uppskattas till mer än 3–4 månader så är SEMS att rekommendera [99]. SEMS med en diameter på 10 mm är lämpliga [99, 130, 131].

### 5.3.4 Levervolym som bör dräneras

Vid hilustumör påverkas ofta flera konfluerande gallgångar, beroende på gallvägsanatomy och tumörens Bismuthklass. Icke avlastade gallgångar kan ge upphov till kolangit vilket gör en mer omfattande dränering önskvärd.

I en randomiserad studie uppnåddes dock mer effektiv dränering med unilateral stentning än med bilateral [132]. Emellertid visar en retrospektiv studie längre överlevnad hos patienter med lyckad bilateral stentning men ökad grad av kolangit, och kortare överlevnad hos patienter med misslyckad bilateral stentning [133].

Dränering av minst 50 % av levervolymen förefaller adekvat [120, 134]. Detta kräver många gånger mer än en stent.

Vid unilateral stentning bör man ha i åtanke att höger leverlob vanligtvis är större än vänster. Delar av levern kan emellertid vara atrofiska och tumörbördan kan reducera den funktionella volymen levervävnad, varför preinterventionell kartläggning med MRCP är värdefull. Denna ger, förutom resektabilitetsbedömning, god vägledning (Bismuthklassifikation, varianter av

gallvägsanatomy) för optimal avlastning och möjlighet att planera vilket segment som ska dräneras [\[134, 135\]](#).

### 5.3.5 Metoder för att minska risken för tumörinklusion av stent

Fotodynamisk terapi (PDT) och Radiofrekvensablation (RFA), har i små studier använts för tumörbehandling lokalt med viss framgång [\[136-139\]](#). För närvarande används inte dessa tekniker i rutinsjukvård.



## KAPITEL 6

# Symtom, kliniska fynd, stadieindelning

### 6.1 Symtombeskrivning

Patienter med cancer i gallvägarna uppvisar ofta diffusa och ospecifika symtom. Sjukdomsdebuten är ofta smygande. Patienterna har ofta haft symtom under flera månader innan man söker vård. Allmänna symtom som buksmärta, viktnedgång, sjukdomskänsla och illamående/matleda dominerar bilden. Symtomen är långt ifrån specifika för dessa maligna sjukdomar. Mer specifika symtom som ikterus, lokaliserad buksmärta och palpabel tumör antyder ofta ett avancerat stadium. Symtomen kommer att vara beroende av tumörens läge och stadium, från inga symtom alls till ikterus, kraftig viktnedgång och smärta.

#### 6.1.1 Intrahepatisk gallgångscancer

Den intrahepatiska typen av gallgångscancer kan debutera med sjukdomskänsla och buksmärta [8, 16]. Ospecifika symtom är viktnedgång och feber. Ikterus är ovanligt vid debut [140].

#### 6.1.2 Perihilär gallgångscancer

Hos patienter med den perihilära typen är obstruktiv ikterus utan buksmärtor (tyst ikterus) oftast det första symtomet. Klåda kan föregå ikterus och bilirubinstegring. Symtom som smärta, trötthet, allmän sjukdomskänsla, feber och viktnedgång är oftast associerade med avancerad sjukdom [140].

#### 6.1.3 Gallblåsecancer

Symtomen kommer sent och är ospecifika. En femtedel av alla patienter får sin diagnos efter att ha opererat bort gallblåsan på grund av gallsten eller kolecystit. Det vanligaste symtomet är buksmärta följt av illamående, kräkning, ikterus, matleda och viktnedgång. Ascites och palpabel resistens är tecken på avancerad sjukdom. Mindre vanliga tecken inkluderar duodenal obstruktion eller gastrointestinal blödning [141].

### 6.2 Kliniska fynd

I den kliniska undersökningen krävs speciellt i den inledande kontakten med patienten en hög grad av klinisk misstänksamhet för att hitta patienter med dessa maligna sjukdomar då symtomen ofta är ospecifika och kan uppträda vid en rad andra både benigna och maligna diagnoser. Man bör vara uppmärksam på patienter med kolecystit då det är en svår differentialdiagnos mot gallblåsecancer både kliniskt och radiologiskt.



## 6.2.1 Laboratorieprover

Vanliga laboratorieprover som leverenzymmer, bilirubin och ALP har begränsat värde men kan leda vidare vid misstanke om malignitet i gallvägarna. En bild av stas-ikterus i avsaknad av gallsten/koledokussten bör föranleda vidare utredning.

Tumörmarkörerna CA 19-9 och CEA var förhöjda i 80 respektive 40 % hos 136 patienter med perihilär gallgångscancer och stegringen var korrelerad med stadium [142].

## 6.3 Diagnos

Diagnostiken för gallvägscancer bygger på undersökningar beskrivna i kapitel 5 Prevention och diagnostik.

## 6.4 Stadieindelning

### 6.4.1 Gallgångscancer

#### Sammanfattning och rekommendationer

- Gallgångscancer, oavsett lokalisation, ska klassificeras enligt TNM-systemet.  
Rekommendation: Använd
- TNM-klassificering kan säga något om långtidsprognos, men har liten klinisk betydelse för preoperativ stadieindelning och operationsplanering.  
Rekommendation: Använd
- För perihilär gallgångscancer ska för korrekt stadieindelning tre saker anges: tumörens läge längs med gallvägen enligt Bismuth-Corlett, tumörens laterala utbredning samt tumörens engagemang av portakärl och artärer.  
Rekommendation: Använd

Ett flertal olika system för stadieindelning finns för dessa diagnoser. Inget system har visat sig vara det självklara valet då de antingen är för komplexa eller inte ger tillräckligt tydlig prognostisk information om överlevnad [143].

Ett idealiskt stadieindelningssystem borde förutsäga långtidsöverlevnad och resektabilitet, bestå av preoperativt mätbara variabler och vara så enkelt att det kommer till klinisk användning. Den relativt låga förekomsten av gallgångscancer och olika behandlingar har gjort att det finns flera olika system men inget har visat sig entydigt användbart. Det som komplicerar situationen ytterligare är att olika system används för gallgångscancer beroende på tumörlokalisering i eller utanför levern. Flera av systemen inkluderar postoperativa tumördata, t.ex. R-status, vilket gör dem svåra att använda för preoperativ stadieindelning och behandlingsplanering. UICC/TNM-systemet [144] har nyligen uppdaterats och är under utvärdering.

En detaljerad genomgång av de olika stadieindelningssystemen ligger utanför ramen för detta vårdprogram; här ges en kort genomgång.

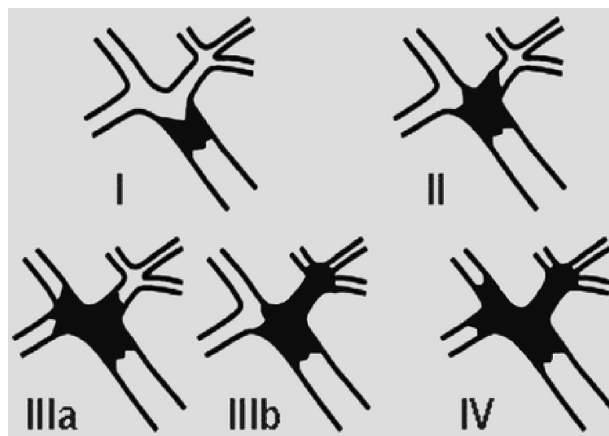
#### 6.4.1.1 Intrahepatisk gallgångscancer

TNM-systemet för intrahepatisk gallgångscancer är i grunden en modifiering av TNM för hepatocellulär cancer, vilken skiljer sig cancerbiologiskt från kolangiokarcinom. Det finns flera olika system eller modifieringar av TNM-systemet. Tumörstorlek verkar vara av mindre betydelse för prognos medan multipla tumörer, vaskulär infiltration och lymfkörtelspridning verkar vara betydelsefullt. Flera större studier har gjorts där lymfkörtelstatus visats ha prognostiskt värde när det används som komplement till TNM systemet [144-146].

Sammantaget är ingen idag existerande stadiindelning för intrahepatisk gallgångscancer tillräckligt bra för att förutsäga långtidsprognos eller entydigt planera behandling.

#### 6.4.1.2 Perihilär gallgångscancer

Tumörklassificering enligt Bismuth-Corlett [147, 148] har funnits sedan 70-talet och är det mest använda systemet. Det klassificerar tumören efter läge och utsträckning längs gallträdet. Det tar inte hänsyn till kärlengagemang, lymfkörtelengagemang, inväxt i andra vävnader och metastassituation. De frekventa variationerna i gallvägsanatomy kan komplicera klassifikationen. Systemet ger dock en viss vägledning om inriktning av den kirurgiska behandlingen.



Figur 8. Tumörklassificering enligt Bismuth-Corlett

TNM-systemet inkluderar som kan kräva histopatologi av preparat vilket begränsar användbarheten preoperativt. Systemet tar inte hänsyn till vaskulärt engagemang vilket också begränsar dess användbarhet, speciellt med avseende på preoperativ stadiindelning och planering.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers (MSKCC) stadiindelning tar hänsyn till lokal tumörstorlek, tumörens läge i gallgångarna, engagemang av portavenen samt lobär atrofi av levern. Det är framtaget för att ge en bättre preoperativ stadiindelning och operationsplanering. Det har kritiserats för att vara komplicerat samt inte ta hänsyn till planerad kvarvarande leverstorlek (future liver remnant, FLR) och artärens engagemang [136, 149].

Deoliviera och medarbetare [137] har utarbetat ett ännu mer detaljerat system för att beskriva gallgångstumörer. Det är mycket omfattande och tar med faktorer som tumörens läge, storlek, typ, porta- och artärens engagemang, levervolym, underliggande leversjukdom, lymfkörtlar och metastassituation vid klassificeringen av tumören. Systemet är komplext och har ännu inte utvärderats i större studier.

I en studie av DeJong et al. har lateral utbredning av tumör i gallvägarna (förtjockning) visat sig korrelera väl mot överlevnad [138]. En tumör som har stor utbredning lateralt från gallvägarna har ökad risk att ha ytterligare biologiskt ogynnsamma faktorer som överväxt på andra organ och lymfkörtelspridning. Detta mått kan användas som komplement till TNM-systemet vid stadiindelning.

## 6.4.2 Gallblåsecancer

### Sammanfattning och rekommendationer

TNM-systemet ger bra vägledning för prognos och behandling vid gallblåsecancer och bör användas.

Rekommendation: Använd

För gallblåsecancer har TNM-systemet visat sig vara väl användbart. Stadiindelningen korrelerar med överlevnad. [139]. I TNM 8 ingår prognostisk skillnad beroende på lokalisation peritonealt eller mot lever, liksom för <> än 4 lymfkörtlar., vilket tidigare påpekats som brister [150] [151].

Gallblåsecancer i tidiga stadier utan spridning ( $\leq T2$ ) har bra överlevnad medan patienter med högre stadier har dålig prognos, vilket skildras väl av TNM-systemet.

## KAPITEL 7

# Histopatologisk tumörklassifikation

**Sammanfattning och rekommendationer**

- Vid histopatologisk diagnostik av primära maligna epiteliala tumörer i intra- och perihilära gallgångar samt gallblåsa, ska patologen grunda sin bedömning på WHO Classification of Tumours of the Digestive System 2010 och 8:e utgåvan av UICC TNM Classification of Malignant Tumours.  
Rekommendation: Använd
- För att säkerställa en nationellt enhetlig bedömning och kvalitet rekommenderas att preparathantering sker på ett likartat sätt och att PAD-utlåtanden standardiseras.  
Rekommendation: Använd
- Det är önskvärt att den histopatologiska undersökningen utförs av en patolog med speciellt intresse för hepatobiliära tumörer då dessa operationspreparat ofta är komplicerade och ovanliga tumörtyper förekommer.  
Rekommendation: Använd

## 7.1 Inledning

Kapitlet omfattar primära maligna epiteliala tumörer i intra- och perihepatiska gallgångar samt gallblåsa förutom neuroendokrina tumörer. Det berör inte tumörer utgångna från mesenkymal eller lymfoid vävnad samt melanom.

Histopatologisk undersökning av operationspreparat är central för tumörkaraktisering och ger relevant information om standardiserade parametrar som behövs för korrekt pTNM-klassifikation.

Primära cancrar utgångna från intrahepatiska och perihilära gallgångar samt gallblåsa har överlappande histopatologiska karakteristika men skiljer sig delvis avseende epidemiologi, patogenes, klinik och behandling, och klassificeras som skilda entiteter i pTNM-systemet [[144](#), [152](#), [153](#)] enligt följande:

1. intrahepatisk gallgångscancer
2. perihilär gallgångscancer
3. gallblåsecancer.

Operationsstrategierna kan vara olika för dessa tumörgrupper vilket även medför väsentliga skillnader för hur patologen ska handlägga operationspreparaten.

För en korrekt histopatologisk diagnos, tumörutbredning och radikalitetsbedömning samt pTNM-klassificering är det helt avgörande med ett optimalt handhavande av operationspreparaten och en genomtänkt utskärningsmetodik. En detaljerad genomgång av anvisningar för hantering av operationspreparat och utskärning samt histopatologisk diagnostik ryms inte inom ramen för detta dokument. Nationella riktlinjer för histopatologisk diagnostik av gallgångstumörer i leverresektat och leverbiopsier tillhandahålls av Svensk förening för Patologi genom KVASt-dokumentet i leverpatologi (<http://svfp.se/node/222>). En utvidgad version med omfattande riktlinjer även för gallblåsetumörer och extrahepatiska gallgångstumörer är planerad. Ett dokument tillämpligt för svenska förhållanden är de riktlinjer som publicerats av Royal College of Pathologists "dataset for histopathology reporting of liver resections specimens (including gallbladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma" 2nd edition (<http://www.rcpath.org>).

## 7.2 Hantering av operationspreparat

### 7.2.1 Kirurgens hantering av operationspreparat

Kirurgiklinik och patologilaboratorium bör enas om formerna för omhändertagande av preparat inklusive eventuell biobank. Två alternativ kan väljas varav det förstnämnda är att föredra.

1. Färskt preparat sänds till patologen utan fördröjning och helst på is för att minimera autolys. Det är önskvärt att viktiga strukturer såsom proximal och distal resektionsrand av extrahepatiska gallvägar, leverartär, portaven och leverven markeras av operatören med löst knuten sutur eller tusch.
2. Preparatet formalinfixeras i en burk anpassad till preparatets form och storlek efter det att markeringar enligt ovan är gjorda.

### 7.2.2 Patologens hantering av operationspreparat

Operationspreparat kan skäras ut färskt eller i formalinfixerat tillstånd. Inspektion av preparatet i färskt tillstånd underlättar makroskopisk bedömning framför allt av icke-peritonealiserade resektionsytor. Detta gäller särskilt den radiale resektionsytan i resektat inkluderande de extrahepatiska gallvägarna som utgörs av ett kirurgiskt dissektionsplan längs periduktal fettväv/mjukvävnad i ligamentum hepatoduodenale och upp mot hilusplattan. Denna ruggade och matta yta ligger dorsomedialt och identifieras och tuschmarkeras lättast i färskt preparat, där den avviker från den glänsande släta anterolaterala peritonealytan som utgör resterande del av cirkumferensen.

Makrofotografering av färska preparat är av stort värde för såväl senare utskärning av det formalinfixerade preparatet som dokumentation av kirurgisk kvalitet, eftergranskning och visning på MDK. Om man ska ta färskt material från tumören för vävnadsbank och eventuell diagnostik görs detta lämpligen genom att preparatet genomskärs efter målning av resektionsytor och andra relevanta ytor. Det är patologen som i varje enskilt fall bedömer om eventuell biobankning är möjlig utan att äventyra diagnostik och radikalitetsbedömning.

Fullständig utskärning bör göras efter det att preparatet är väl fixerat. Genomskäring av större leverpreparat påskyndar och förbättrar betingelserna för god fixering och underlättar senare utskärning.

## 7.3 Tumörklassifikation enligt WHO 2010 och TNM8

Primär cancer i intra- och perihilära extrahepatiska gallgångar samt gallblåsa med histologiska tumörtyper (se tabell 2 och 3) definieras och klassificeras enligt WHO 2010 och TNM8 [144, 152, 153] på följande sätt.

### 7.3.1 Intrahepatisk gallgångscancer

Intrahepatisk gallgångscancer är till helt dominerande del adenokarcinom med biliär differentiering utgånga från något segment av det intrahepatiska gallvägsträdets (inkluderande minsta perifer ductuli-strukturer och små portala gallgångar till de stora perihilära segmentgångarna) men kan även utgå från s.k. intrahepatiska peribiliära körtlar.

Intrahepatisk gallgångscancer (kolangiocellulär cancer) anses uppstå genom malign transformation av gallgångsepitelet. Det finns även ett morfologiskt spektrum mellan intrahepatisk gallgångscancer och hepatocellulär cancer som troligen speglar att en betydande del av dessa tumörer har sitt ursprung från gemensamma stam-/progenitorceller [154, 155]. Tumörer som visar blanddrag ("mixed/combined") av hepato- och kolangiocellulär cancer TNM-indelas som intrahepatisk gallgångscancer.

**Tabell 2. Cancertyper i intrahepatiska gallvägar enligt WHO 2010**

<b>Biliära:</b>	<b>Morfologikod</b>
Intrahepatisk gallgångscancer	M81603
Intraduktal papillär neoplasi med associerat invasivt karcinom	M85033
Mucinös cystisk neoplasi med associerat invasivt karcinom	M84703
<b>Blandform</b>	
Blandform av hepato- och kolangiocellulär cancer	M81803

### 7.3.2 Perihilär gallgångscancer

Extrahepatisk gallgångscancer klassificeras som perihilär och distal.

Perihilär gallgångscancer utgör majoriteten av de extrahepatiska gallgångscancererna. De definieras enligt WHO som maligna epiteliära tumörer med vanligtvis biliär, intestinal, foveolär eller skivepiteldifferentiering och anatomiskt utgånga från de extrahepatiska gallgångarna proximalt om konfluensen med ductus cysticus, men distalt om gallgångsträdets segmentgrenar och innefattar ductus hepaticus communis, gallgångskonfluens samt höger och vänster gallgång.

De distala gallgångscancererna kräver oftast pankreasengagerande kirurgi (Whipple-resektion), och handläggningen av dessa redovisas i det nationella vårdprogrammet för pankreascancer och periampullära tumörer.

### 7.3.3 Gallblåsecancer

Gallblåsecancer definieras enligt WHO som maligna epiteliära tumörer med vanligtvis biliär, intestinal, foveolär eller skivepiteldifferentiering utgånga från gallblåsa eller ductus cysticus.

**Tabell 3. Cancertyper i gallblåsa och extrahepatiska gallgångar enligt WHO, 2010**

<b>Cancertyper:</b>	<b>Morfologikod</b>
Adenokarcinom	M81403
Biliär typ	M81403
Gastrisk foveolär typ	M81403
Intestinal typ	M81443
Klarcelligt adenokarcinom	M83103
Mucinöst adenokarcinom	M84803
Signetringscellscancer	M84903
Adenoskvamös cancer	M85603
Intracystisk (gallblåsa) eller intraduktal papillär neoplasi (gallgångar) med associerat invasivt karcinom	M85033
Mucinös cystisk neoplasi med associerat karcinom	M84703
Skivepitelcancer	M80703
Odifferentierat karcinom	M80203

## 7.4 Grundläggande parametrar för pTNM-klassifikation och svarsrapportering

I tabell 4 listas parametrar relevanta för en strukturerad histopatologisk undersökning, tumörkategorisering, pTNM-klassifikation och svarsrapportering.

**Tabell 4. Grundläggande parametrar för pTNM-klassifikation och svarsrapportering**

<b>Makroskopisk bedömning</b>
Kirurgisk procedur
Preparat/resektatmått: Lever, gallblåsa, extrahepatiska gallgångar, andra medföljande strukturer
Makroskopisk tumörlokalisering enligt TNM7: Intrahepatiska gallgångar/perihilära gallgångar/gallblåsa
Tumörer: Antal, storlek, lokalisering (eventuell överväxt på angränsande strukturer)
Makroskopiskt växtmönster (särskilt vid tumörursprung i intrahepatiska gallvägar – kan påverka TNM)
Avstånd från tumör till närmaste resektionsytor (ange vilken/vilka)
Mikroskopisk bedömning

Histologisk typ
Differentieringsgrad
Mikroskopiskt korrigerad tumörstorlek
Mikroskopisk tumörutbredning (inklusive eventuell genomväxt av leverkapsel, relation till omgivande strukturer/organ och peritonealt genombrott)
Avstånd från tumör i mm till närmaste resektionsytor (ange vilken/vilka)
pR-status: pR0/1 p.g.a. (precisera engagerade resektionsytor)
Patologisk stadiindelning (pTNM 8:e versionen – (upprepa tumörursprung): Tumörexension (pT): ____ , p.g.a. (+ beskrivning) Lymfkörtelstatus (pN): ____ , p.g.a. (+ beskrivning)
Antal regionala lymfkörtlar med metastas
Totalantal undersökta regionala lymfkörtlar
Antal icke-regionala lymfkörtlar med metastas
Totalantal undersökta icke-regionala lymfkörtlar (specificera lokal) Perineural växt: pPn 0/1 Kärlinväxt: pLV 0/1
Icke-tumöröst leverparenkym (fibrosstadium, steatos, övriga histopatologiska fynd)

I nedanstående avsnitt diskuteras parametrar av relevans för tumörkategorisering, stadiindelning och gradering för varje enskild tumörgrupp.

## 7.4.1 Intrahepatisk gallgångscancer

### 7.4.1.1 Antal tumörer och storlek

Tumörstorlek påverkar inte pT-stadium men bör anges i PAD (för korrelation till radiologi). Däremot påverkas pT-stadium av antalet tumörfokaliteter, dvs. singulär – pT1 (utan kärlinväxt)/pT2a (med kärlinväxt) – eller multipla (pT2b). I det sistnämnda fallet görs ingen distinktion mellan multipla (oberoende) primärtumörer, intrahepatiska metastaser och tumörsatelliter.



### 7.4.1.2 Makroskopiskt växtmönster

Utifrån den makroskopiska bilden indelas tumörerna i fyra olika grupper baserade på växtmönster [52]. Denna indelning (tabell 5) har klinisk och prognostisk relevans [156]. Det vanligaste växtmönstret är sammanhållen avgränsad tumörhård (s.k. ”mass forming type”) som oftast uppstår i en perifer del av levern [157, 158]. Den periduktalt infiltrerande typen har likartat växtmönster som perihilär gallgångscancer med diffus spridning längs gallgångarna. Detta växtmönster, som har sämst prognos, förekommer oftast i kombination med ”mass forming type” (kallas då mixed type). Den periduktalt infiltrerande typen klassas som pT4-tumör oavsett om den förekommer som enda komponent eller i kombination (tabell 5 och 6).

**Tabell 5. Indelning av tumörer utifrån makroskopiskt växtmönster**

Mass forming	Vanligast och utgår ofta från de små intrahepatiska gallgångarna. Gallgångscancer som utgår från de större intrahepatiska gallvägarna kan vara av alla fyra typer.
Periduktalt infiltrerande	Sämst prognos
Intraduktalt växande	Ovanligast. Uppkommer genom malign transformation av intraduktal papillär neoplas. Bäst prognos.
Mixed	Kombination av olika växtmönster, t.ex. mass forming type och periduktalt infiltrerande.

### 7.4.1.3 Histologiska tumörtyper, gradering och differentialdiagnostik

Mer än 90 % av de intrahepatiska gallgångscancererna utgörs av adenokarcinom. Dessa är ofta högt differentierade, av tubulär typ med central skleros. Vid adenokarcinom bör differentieringsgrad anges. Sällsynta histologiska varianter är bl.a. adenoskvamös cancer, skivepitelcancer, mucinös och signetringscellscancer.

Blandade typer (”combined or mixed type”) av hepatocellulär cancer och gallgångscancer är ovanliga (< 5 % av all primär levercancer). Dessa tumörer karakteriseras av både hepatocellulär differentiering och gallgångsdifferentiering histologiskt. Immunhistokemiskt ses positiv immunreaktivitet för gallgångsmarkörer cytokeratin 7 och 19, muciner respektive markörer för hepatocellulär cancer (t.ex. glypican-3, hepatocytantigen och AFP). De uppstår ofta mot bakgrund av cirros och har dålig prognos.

Att skilja intrahepatisk gallgångscancer från metastatiskt adenokarcinom kan vara svårt. Ofta är det inte möjligt att på enbart histomorfologisk grund särskilja mot metastatiskt adenokarcinom med annan primärlokal. Det mest fruktsamma arbetssättet brukar vara att sammanväga patologiska fynd med kliniska och radiologiska data och därefter göra en situationsanpassad immunhistokemisk utredning. Immunhistokemiska paneler inkluderande cytokeratin 7, 19 och 20, CDX2, TTF-1, östrogen- och progesteronreceptor eller PSA (prostata-specifikt antigen) är av stort värde [53, 159].

Värt att poängtera är att adenokarcinom utgångna från lever, esofagus, ventrikel och pankreas/gallvägar ofta visar likartad eller överlappande immunhistokemisk fenotyp, vilket medför att en immunhistokemisk analys inte säkert kan särskilja dessa. Fynden måste därför sammanvägas med kliniska och radiologiska data.



#### 7.4.1.4 Kapselengagemang och relation till omgivande strukturer och organ

Tumörväxt genom Glissons kapsel (visceralt peritoneum) eller överväxt på intilliggande strukturer och organ (inkluderande kolon, duodenum, ventrikel, extrahepatiska gallvägar, bukvägg eller diafragma men inte gallblåsa) klassas som pT3-tumör. Elastinfärgning kan vara av värde vid bedömning av extrakapsulär tumörinvasion.

#### 7.4.1.5 Intravasal tumörväxt

En pT2a-tumör definieras som singulär tumör med påvisad intravasal tumörväxt oberoende av kärlstorlek, dvs. såväl makro- som mikrovaskulär kärlinvasion. Histologisk misstanke om mikrovaskulär invasion kan bekräftas genom immunfärgningar med antikroppar för endotel (CD34 för blodkärl, D240 för lymfkärl) och komponenter för kärlvägg (t.ex. caldesmon) samt elastinfärgning.

#### 7.4.1.6 Lymfkörtelmetastaser

Lymfkörtelmetastaser är en viktig prognostisk faktor. Det metastatiska spridningsmönstret avseende lymfkörtelstationer (d.v.s. vilka lymfkörtlar som betraktas som regionala) skiljer sig åt beroende på om tumören är belägen i vänster eller höger leverlob (se tabell 6).

#### 7.4.1.7 Icke-tumoröst leverparenkym

Fibrosstadium bör anges då förekomst av cirros/avancerad fibros har prognostisk betydelse. Vidare beskrivs andra histologiska fynd som kan tala för underliggande leversjukdom som primär skleroserande kolangit eller kronisk hepatit [[160](#), [161](#)].

### 7.4.2 Perihilär gallgångscancer

#### 7.4.2.1 Makroskopiskt växtmönster

Den perihilära gallgångscancern kan utifrån det dominerande makroskopiska växtsättet delas in i skleroserande, nodulär, polypoid/papillär eller diffust infiltrerande [[162](#), [163](#)]. Överlappande blandtyper inom en och samma tumör ses ofta. Den kliniskt viktiga distinktionen är den mellan den polypoida (papillära) typen och de övriga (icke-polypoida/icke-papillära), då tumörer med intraduktalt polypoitt/papillärt växtsätt anses prognostiskt mer gynnsamma [[164](#)].

Extensiv bäddning av operationspreparaten är som regel nödvändigt eftersom det ofta finns en diffust avgränsad tumörkomponent även i de fall då tumören synes makroskopiskt välavgränsad [[165](#)].

#### 7.4.2.2 Tumörstorlek

Tumörstorlek påverkar inte pT-stadium men bör anges för korrelation med preoperativ radiologi. Tumörutbredningen är ofta svårbedömd makroskopiskt och kan både över- och underskattas. T.ex. kan fibros kring gallgångarna (sekundär till kolangit eller stentning) vara svår att makroskopiskt skilja från en tumör, medan en diffust infiltrerande tumör inte alltid är makroskopiskt urskiljbar. Makroskopiskt görs en uppskattning av tumörstorleken, men måttet behöver ofta korrigeras efter den mikroskopiska undersökningen, då den mikroskopiska tumörutbredningen i många fall korrelerar relativt dåligt med makroskopiskt uppskattade och ofta är större [[165](#)].

### 7.4.2.3 Histologiska tumörtyper och gradering

Tumörklassifikation görs i enlighet med WHO 2010. Mer än 90 % av tumörerna är adenokarcinom och dessa kan undergrupperas i biliär typ, gastrisk foveolär typ och intestinal typ. Förutom rena adenokarcinom förekommer adenoskvamös cancer och mycket sällsynta varianter som t.ex. skivepitelcancer.

Histologisk grad anges för adenokarcinom och merparten är högt till medelhögt differentierade.

### 7.4.2.4 Mikroskopisk och perineural tumörspridning

Gallgångscancer sprider sig perineuralt samt med subepiteliala utlöpare utmed gallgångarna. Det longitudinella växtsättet utmed gallgångarna gör att tumören kan sprida sig under intakt gallgångsslemhinna > 1 cm (ofta i perineurala lymfpatier) och detta är av stor betydelse för möjligheten att uppnå radikalitet [165]. Vid exempelvis fryssnittsbedömning av resektionsränder av gallgång är det önskvärt att även den cirkumferentiella periduktala mjukvävnaden är representerad då perineural tumörväxt ofta kan förekomma utan synligt tumörengagemang av själva gallgångsslemhinnan.

### 7.4.2.5 pT-stadier

Avgörande för pT-stadium (tabell 5) är invasionsdjupet i gallgångsväggen, tumörinfiltration i omgivande periduktal mjuk-/fettväv (pT2a), i närliggande leverparenkym (pT2b) eller stora kärl (pT3/pT4). Distinktionen mellan pT1- och pT2a-stadium kan vara svår att göra även histologiskt. Definitionsmässigt är pT1-tumörer begränsade till gallgången med extension till gallblåseväggens muskel-/bindvävslager medan pT2-tumörer vuxit ut i den periduktala fettväven.

pT3-stadium definieras som unilateralt tumörengagemang av höger eller vänster leverartär eller portaven medan pT4-tumörer engagerar någon eller flera av dessa kärlstrukturer bilateralt eller portas huvudstam. Påvisad tumörinfiltration i kärlväggen klassificeras som kärlinvasion även i avsaknad av intraluminal tumörväxt. Patologens bedömning av pT3- och pT4-stadier underlättas om relevanta kärlstrukturer är tydligt märkta av operatören (med exempelvis sutur).

### 7.4.2.6 Lymfkörtelmetastaser

Hilära lymfkörtlar kan vara kraftigt förstörade vid kroniska gallvägssjukdomar och storleken predikterar inte för metastaser. Lymfkörtelmetastaser vid perihilär gallgångscancer är ofta mikroskopiska och om inte metastaserna är makroskopiskt tydligt synliga bör hela lymfkörteln skivas och bäddas. Mikrometastaser som endast påvisas vid immunhistokemisk undersökning har inte visats ha prognostisk betydelse [166].

### 7.4.2.7 Icke-tumoröst leverparenkym

Vävnad från icke-tumoröst leverparenkym bör alltid tas för att bedöma fibrosgrad, steatos och andra avvikande histopatologiska fynd. En viktig underliggande etiologisk riskfaktor vid perihilär gallgångscancer är primär skleroserande kolangit [167, 168]. De histopatologiska förändringar man ser vid primär skleroserande kolangit kan dock även uppkomma sekundärt till avflödes hinder orsakade av t.ex. tumör och bör därför tolkas med stor försiktighet.



## 7.4.3 Gallblåsecancer

### 7.4.3.1 Incidentellt påvisad cancer i kolecystektomipreparat och premaligna prekursorlesioner

Gallblåsecancer framför allt i tidigt stadium är ofta överraskningsfynd i samband med kolecystektomi [169]. Makroskopiskt tumörmisstänkta kolecystektomipreparat ska bäddas extensivt, liksom vid fynd av prekursorlesioner för att utesluta malignitet. Prekursorlesioner med malignitetspotential inkluderar polypoida adenom, intracystisk papillär neoplasi (motsvarigheten till intraduktal papillär neoplasi i gallgångar) och biliär intraepitelial neoplasi, grad 3 (BilIN-3 svarande mot ”flat type high-grade dysplasia”).

### 7.4.3.2 Makroskopiskt växtsätt

Gallblåsecancer kan exempelvis uppträda som lokaliserad eller diffus förtjockning av väggen eller som exofytisk polypoid växt. Tidiga stadier av gallblåsecancer kan vara svåra att upptäcka makroskopiskt.

### 7.4.3.3 Histologiska tumörtyper

98 % av alla maligna gallblåsetumörer utgörs av karcinom varav adenokarcinom utgör den absoluta merparten (ca 90 %). Det är viktigt att särskilja adenokarcinom från benigna entiteter som adenomyomatös hyperplasi [170]. En svår men viktig differentialdiagnos är den mellan invasivt adenokarcinom och förekomst av höggradigt dysplastiska Rokitansky–Aschoff-sinusbildningar vid kronisk kolecystit.

Histologiska varianter av adenokarcinom utgörs bland annat av följande typer:

- Papillära adenokarcinom. Dessa representerar en variant av högt differentierat adenokarcinom som ofta domineras av exofytisk intraluminal/polypoid snarare än invasiv växt med bättre prognos.
- Signetringcellscancer.
- Adenokarcinom av mucinös och intestinal typ.

Andra ovanliga typer av karcinom är adenoskvamös cancer, skivepitelcancer och odifferentierat karcinom. Neuroendokrina tumörer/karcinom (NET/NEC) förekommer även i gallblåsan men är sällsynta. Odifferentierat karcinom och småcelligt neuroendokrint karcinom har mycket dålig prognos [171, 172]. Flertalet adenokarcinom i gallblåsan är högt till medelhögt differentierade (för differentieringsgrad se tidigare text och College of American Pathologists föreslagna kriterier).

### 7.4.3.4 pT-stadier

Karcinom i gallblåsan stadielindas i relation till invasionsdjup i gallblåseväggen och tumörexension ut i omgivande anatomiska strukturer (tabell 5).

Djupväxt/tumörexension påverkar pT-stadium, och incidensen av lymfkörtelmetastaser och fjärrmetastaser ökar i takt med pT-stadium. Tumörinvasion begränsad till mukosa och lamina propria klassas som pT1a. Tumörväxt ner i muskellagret klassas som pT1b, och genombrott av muskellagret (ut i perimuskulär vävnad utan serosagenombrott eller växt in i levervävnad) klassas som pT2. Tumörer som växer genom gallblåseväggen med serosagenombrott eller överväxt på någon av de närliggande anatomiska strukturerna klassas som pT3. Om tumören växer över på

två närliggande extrahepatiska strukturer eller på portavenens eller leverartärens huvudstam klassas tumören som pT4.

#### 7.4.3.5 Tumörspridning

Eftersom gallblåsan har en tunn vägg så når tumörväxten snabbt perimuskulär vävnad och får därigenom tillträde till ett blod- och lymfkärlsrikt vävnadsrum vilket medför snabb tumörspridning. Följaktligen metastaserar gallblåsecancer tidigt och är ofta spridd vid diagnos. Gallblåsetumörer kan direkt växa över på lever, ventrikel, duodenum och även bilda implantationsmetastaser på peritonealytor eller metastasera till regionala lymfkörtlar och sätta fjärrmetastaser. Regional lymfkörtelmetastasering är en viktig prognostisk faktor och återfinns hos 20–50 % av patienterna vid tidpunkten för diagnos [172-174]. Fjärrmetastaser ses hos knappt 60 % och involverar oftast lunga, peritoneum och lever [175, 176].

#### 7.4.4 Andra viktiga prognostiska parametrar

Förekomst av perineural tumörväxt eller intravasal tumörväxt är prognostiskt ogynnsamt [174, 177, 178]. Perineural tumörspridning är starkt kopplat till överväxt på extrahepatiska gallvägar (parametrar som har prognostisk betydelse och som påverkar möjligheten att uppnå pR0-excision. För R-klassificering se tabell 7).

**Tabell 6. pTNM-klassifikation för intrahepatisk och perihilär gallgångscancer samt gallblåsecancer**

Intrahepatisk gallgångscancer	Kriterier
T0	Ingen påvisad primärtumör
Tis	Carcinoma in situ (intraduktal tumör)
T1	Solitär tumör utan vaskulär invasivitet
T1a	Solitär tumör ≤5 cm UTAN vaskulär invasion
T1b	Solitär tumör ≥5 cm UTAN vaskulär invasion
T2	Solitär tumör med vaskulär invasivitet
pT3	Tumör perforerar visceral peritoneum
pT4	Tumör invaderar lokalt extrahepatiska strukturer
<b>Regionala lymfkörtlar (pN)</b>	
pNX	Bedömning kan ej ske
pN0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
pN1	1-3 Regionala lymfkörtelmetastaser.  För högersidiga tumörer (belägna i segment 5–8) innefattas hilära lymfkörtlar (ductus hepaticus communis, arteria hepatica, vena porta och ductus cysticus), periduodenala och peripankreatiska lymfkörtlar som regionala. För vänstersidiga tumörer (segment 2–4) innefattas hilära och gastrohepatiska lymfkörtlar som regionala.

pN2	4 eller fler lymfkörtelmetastaser
<b>Fjärrmetastaser (pM)</b>	
pM1	Fjärrmetastaser

<b>Perihilär gallgångscancer</b>	<b>Kriterier</b>
pT0	Ingen påvisad primärtumör
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumören begränsad till gallgången histologiskt
pT2a	Tumören infiltrerar utanför gallgångsväggen ut i periduktal fettväv
pT2b	Tumören infiltrerar intilliggande leverparenkym
pT3	Tumören infiltrerar unilaterala grenar av vena porta (höger eller vänster) eller leverartären (höger eller vänster)
pT4	Tumören infiltrerar vena portas huvudstam eller dess grenar bilateralt; eller leverartärens huvudstam; eller second order biliary radicals (andra generationens gallgångar) bilateralt; eller second order biliary radicals (andra generationens gallgångar) unilateralt med kontralateralt engagemang av portaven eller leverartär.
<b>Regionala lymfkörtlar (pN)</b>	
pNX	Bedömning kan ej ske
pN0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
pN1	1-3 Regionala lymfkörtelmetastaser Som regionala lymfkörtlar innefattas lymfkörtlar längs ductus cysticus, ductus hepaticus communis, arteria hepatica och portaven.
pN2	4 eller fler regionala lymfkörtlar.
<b>Fjärrmetastaser (pM)</b>	
pM1	Fjärrmetastaser

<b>Gallblåsecancer</b>	<b>Kriterier</b>
pT0	Ingen påvisad primärtumör
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumören infiltrerar lamina propria eller muskellager
pT1a	Tumören infiltrerar lamina propria
pT1b	Tumören infiltrerar muskellager

pT2	Tumören infiltrerar perimuskulär bindväv; ingen utbredning utanför serosa eller in i lever
T2a	Tumören invaderar perimuskulär bindväv på peritoneala sidan utan utbredning till serosa.
T2b	Tumören invaderar perimuskulär bindväv på leversidan utan utbredning in i lever.
pT3	Tumören infiltrerar serosa (peritoneum viscerale) eller invaderar direkt in i lever eller intilliggande organ eller vävnader såsom duodenum, kolon, pankreas, oment eller extrahepatiska gallvägar
pT4	Tumören infiltrerar vena portas huvudstam eller leverartär eller infiltrerar två eller fler extrahepatiska organ eller vävnader
<b>Regionala lymfkörtlar (pN)</b>	
pNX	Bedömning kan ej ske
pN1	1-3 Regionala lymfkörtelmetastaser Som regionala lymfkörtlar innefattas lymfkörtlar längs ductus cysticus, ductus hepaticus communis, arteria hepatica och portaven
pN2	4 eller fler regionala lymfkörtlar
<b>Fjärrmetastaser (pM)</b>	
pM1	Fjärrmetastaser

Tabell 7. R-klassificering av eventuell kvarvarande tumör (residualtumör)

pR0	Komplett tumörresektion med alla resektionsytor histologiskt tumörfria. <b>Definieras i detta VP som en tumörfri marginal på 1 mm.</b>
pR1	Inkomplett tumörresektion med mikroskopiskt men ej makroskopiskt tumörensengagerade resektionsytor
R2	Inkomplett tumörresektion makroskopiskt (vanligen kirurgisk bedömning)

## KAPITEL 8

# Multidisciplinär konferens

**Sammanfattning och rekommendationer**

Multidisciplinär bedömning (MDK) bör föregå beslut om ofta komplicerad behandling av gallvägscancer.

Rekommendation: Använd.

Den medicinska utvecklingen inom cancervården har lett till en ökad komplexitet där olika kategorier av vårdpersonal har olika specialistkompetenser. En individanpassad och patientcentrerad cancervård förutsätter därför att olika kliniska och diagnostiska specialister samverkar vid framtagande av behandlingsplan, vilket ställer krav på snabbare kommunikationsvägar och förändrat arbetssätt. Bedömning vid en multidisciplinär konferens (MDK) är en åtgärd för att åstadkomma detta.

Evidensläget för effekterna av MDK är relativt svagt och det finns inga specifika data avseende patienter med gallgångscancer. Tillgänglig erfarenhet och data talar dock för positiva effekter avseende vårdprocesser, implementering av vårdprogram och vid några diagnoser har man kunnat påvisa överlevnadsvinst [\[179, 180\]](#). Nyttan och kostnadseffektiviteten av rutinmässig MDK för alla patienter har ifrågasatts, och man har fr.a. identifierat positiva effekter i komplicerade beslutssituationer [\[181, 182\]](#). Oavsett detta råder stor enighet avseende konceptet att arbeta multidisciplinärt [\[183\]](#), och Socialstyrelsen har i nationella riktlinjer för bl.a. kolorektalcancer gett centrala riktlinjer för MDK [\[184\]](#).

Den optimala sammansättningen av MDK bör anpassas efter diagnosområde. För att betraktas som en multidisciplinär konferens om gallgångscancer ska minst en inom området specialiserad kirurg, en onkolog och en radiolog delta. En kontaktsjuksköterska bör alltid medverka. Det är önskvärt att en palliativ medicinsk specialist medverkar och efter behov bör MDK kompletteras med exempelvis gastroenterolog/hepatolog, patolog, transplantationskirurg m.fl.

Inför kurativt syftande kirurgiska åtgärder vid perihilar gallgångscancer ska patienten presenteras vid nationell MDK.

Bedömningen vid MDK används som kvalitetsindikator i det nationella kvalitetsregistret SweLiv.



## KAPITEL 9

# Primär behandling

## 9.1 Kirurgi vid gallgångscancer

### Sammanfattning och rekommendationer

Gallgångscancer i leverhilus och intrahepatiskt bedöms resektabla om tumörerna är regionalt begränsade och om tillräckligt mycket leverparenkym med intakt blodförsörjning kan lämnas kvar. Rekommendation: Använd.

För att tillräckligt mycket levervävnad ska kvarstå efter planerad operation behövs i de flesta fall av perihilära tumörer portavensembolisering och gallvägsavlastning.

Rekommendation: Använd.

I regel uppnås tumörfrihet bäst om gallgång, lever, inklusive lobus caudatus och i förekommande fall portavenen resekeras vid perihilära tumörer.

Rekommendation: Använd förmodligen.

### 9.1.1 Perihilär gallgångscancer

#### 9.1.1.1 Resektabilitet

Tumörer i leverhilus som inte engagerar gallgångar på segmentnivå bilobärt och som inte engagerar leverartären till den del av levern som planeras vara kvar bedöms som resektabla. Detta motsvarar på gallgångsnivå tumörer som klassificeras som Bismuth-Corlette I–III. I selekterade fall kan även Bismuth-Corlette IV-tumörer vara resektabla. Enligt TNM version 7 kan tumörer motsvarande T1–T3 bedömas som potentiellt resektabla.

För att resektabilitet ska föreligga bör inte patientens eventuella leverfunktionsnedsättning vara av sådan grad att den tilltänkta resektionen innebär en påtaglig risk för dödlig postoperativ leversvikt. Med vilka metoder denna bedömning bäst görs och vilka gränsvärden som bör användas är idag oklart. Som surrogatvariabel för kvarvarande leverfunktion används kvarvarande levervolym (se kapitel 9.3.1 Hur ange behovet av kvarvarande levervolym och vilka gränsvärden finns?).

Det finns rapporterat mindre serier av patienter med lokalt avancerad tumör som genomgått konverteringsbehandling med cytostatika och därmed kunnat resekeras med långtidsöverlevnad. Dessa rapporter är ännu av anekdotisk natur och eventuell resektion efter sådan konverteringsbehandling kan diskuteras i enskilda selekterade fall. Det vetenskapliga underlaget är dock bristfälligt.

Resektabilitet föreligger inte om tumören uppvisar radiologiska eller intraoperativa fynd som innebär spridning utanför lever/gallgång/regionala lymfkörtelstationer. I specialfallet med gallgångstumör som engagerar både lever och pankreas kan resektabilitet föreligga och långtidsöverlevnad har rapporterats i denna grupp. Den postoperativa mortalitetsrisken är hög vilket motiverar särskilt noggrann operabilitetsbedömning mot bakgrund av eventuell komorbiditet [185].

#### **9.1.1.2 Gallgångshinder**

Patienter med hilustumörer är oftast ikteriska. Leverfunktionen och regenerationsförmågan är nedsatt vid stasikterus och ökar riskerna för postoperativ morbiditet och mortalitet. Därför bör patienter med gallgångscancer och stasikterus, och där leverresektion planeras, genomgå preoperativ gallvägsavlastning. Om patienten bedöms behöva portavensembolisering för att öka volymen av den framtida kvarvarande levern, så bör alltså gallvägsavlastning föregå denna åtgärd [186].

#### **9.1.1.3 Åtgärder vid förväntad för liten kvarvarande levervolym efter resektionskirurgi**

Se 9.3.1 Hur ange behovet av kvarvarande levervolym och vilka gränsvärden finns?

#### **9.1.1.4 Preoperativ diagnostisk laparoskopi**

Rutinmässig användning av diagnostisk preoperativ laparoskopi har rapporterats ändra den planerade behandlingen i mycket begränsad omfattning (1,1 %) och kan inte rekommenderas. Selektiv användning utifrån radiologiska fynd kan däremot vara till hjälp.

#### **9.1.1.5 Leverresektion**

Det finns icke kontrollerade patientserier som har visat att R0-resektionsfrekvensen är signifikant högre om leverresektionen görs i kombination med resektion av lever jämfört med enbart gallgångsresektion. Detta sågs trots att patienterna med enbart gallgångsresektion tenderade att ha mindre utbredda tumörer [187]. Den vanligaste resektabla tumörtypen utifrån gallgångsengagemang utgörs av Bismuth-Corlette III A-tumörer och opereras alltså med resektion av leversegment 4–8 (+ lobus caudatus, se nedan) och de extrahepatiska gallvägarna. Bismuth III B-tumörer opereras på motsvarande sätt med resektion av leversegment 2–4 (+ lobus caudatus, se nedan) och de extrahepatiska gallvägarna. Behandlingsrekommendationerna blir mer komplicerade vad gäller Bismuth I–II-tumörer eftersom det i dessa fall är betydligt enklare att uppnå R0-situation utan samtidig leverresektion.

Uppnådd R0-resektion predikterar bättre prognos [187–189] och kan till viss del säkerställas genom intraoperativ fryssnittsdiagnostik på gallgångsnivå [190].

#### **9.1.1.6 Resektion av lobus caudatus**

Ett flertal rapporter betonar betydelsen av att vid så gott som alla gallgångstumörer i leverhilus avlägsna lobus caudatus, särskilt vid vänstersidiga tumörer [187]. Tumörens engagemang påvisas i gallgången till lobus caudatus hos flertalet av dessa patienter och ökad frekvens caudatektomi har skett parallellt med ökad långtidsöverlevnad i flera serier. Kontrollerade studier saknas dock [191].

#### 9.1.1.7 Resektion av portavenen

Vissa rapporter har visat ökad långtidsöverlevnad om portavensresektion görs rutinmässigt på patienter med hilustumörer [189, 192]. Om korrigering för T-stadium görs, så medför portavensresektion ingen överlevnadsvinst [187]. Tillgängliga data talar för att portavensresektion bör göras vid tumörinfiltration. Resektion av leverartären ger ökad morbiditet och mortalitet utan säker överlevnadsvinst [193], varför åtgärden inte kan rekommenderas förrän kontrollerade studier genomförts.

#### 9.1.1.8 Lymfkörtelutrymning

Primär lymfkörtelstation vid hilära gallgångstumörer utgörs av lymfkörtlar längs ductus cysticus, ductus hepaticus communis, arteria hepatica och portaven. Dessa lymfkörtlar bör avlägsnas vid resektionen. Om denna körtelutrymning i sig bidrar till långtidsöverlevnad är oklart, men tumörens stadiindelning och därmed prognos kan säkrare fastställas. Lymfkörtelstationer vid truncus coeliacus och i det aortocavala spatiet räknas som spridd sjukdom och indikerar dålig långtidsöverlevnad.

#### 9.1.1.9 Gallgångsrekonstruktion

Kolangiojejunostomi görs normalt på minst 50 cm lång roux-slynga.

#### 9.1.1.10 Postoperativ vård

Den postoperativa vården efter resektion av hilustumörer skiljer sig inte från annan mer omfattande leverkirurgi. Risken för leversvikt är dock högre jämfört med andra grupper av patienter och förklarar den högre postoperativa mortalitet som denna patientgrupp har jämfört med andra levertumörer.

#### 9.1.1.11 Leversvikt

Att tidigt upptäcka och behandla leversvikt efter resektion av hilustumörer är utmanande och nära samarbete med hepatologer och anestesiloger är sannolikt av stort värde. Det saknas idag bra vetenskapligt stöd för mer specifika behandlingsmetoder vid postoperativ leversvikt.

#### 9.1.1.12 Uppföljning i öppenvård

Det saknas idag vetenskapliga data för att ge rekommendationer angående screening och behandling av eventuella återfall av tumören. Relativt ofta finns långvariga problem med nedsatt leverfunktion och nutritionsstatus, vilket motiverar teambaserad uppföljning med kontaktsjuksköterska, dietist och leverkirurg.

### 9.1.2 Intrahepatisk gallgångscancer

Patienter som bedöms tekniskt resektabla med tillräcklig kvarvarande levervolym är kandidater för kurativ kirurgi. Relativa kontraindikationer utgörs av multifokal tumörutbredning och lymfkörtelmetastaser i ligamentum hepatoduodenale. Övrig extrahepatisk tumörspridning utgör kontraindikation.

Eftersom levercirros kan föreligga bör förekomst av sådan i regel utredas och graderas. Samma resonemang som för perihilära tumörer gäller i detta avseende för intrahepatiska gallgångstumörer.

Periduktal tumörspridning, mer omfattande än den radiologiska bilden påvisat, ses i upp mot 30 % av dessa tumörer. Sådan tumörspridning mot centrala gallgångar innebär att extrahepatiska gallgångar måste resekeras om radikalitet ska kunna uppnås.

Det saknas hållpunkter för att i terapeutiskt syfte göra rutinmässig lymfkörtelutrymning i ligamentum hepatoduodenale.

### 9.1.3 Levertransplantation vid gallgångscancer

#### Sammanfattning och rekommendationer

- Levertransplantation kan användas som behandlingsmetod vid perihilär gallgångscancer för selekterade fall som inte kan genomgå leverresektion.  
Rekommendation: Använd förmodligen vid perihilär gallgångscancer.
- Levertransplantation är idag inte indicerad vid intrahepatisk gallgångscancer.  
Rekommendation: Använd.

#### 9.1.3.1 Bakgrund

Som kurativt syftande behandling vid gallgångscancer som är irresektabel p.g.a. utbredning (Bismuth 4) eller underliggande sjukdom (PSC), återstår enbart transplantation. Tidigare har detta ansetts kontraindicerat p.g.a. hög återfallsrisk [[194-196](#)]. Den nordiska 5-årsöverlevnaden är 30 % [[197](#), [198](#)].

Avsevärt högre överlevnad har rapporterats från bl.a. Mayo-kliniken [[199-202](#)], med ett protokoll som innefattar selektion (se nedan) och neoadjuvant strålbehandling vilket har konfirmerats från fler centra [[203](#)].

Enbart genom strikt selektion av patienter ffa avseende att inte transplantera vid lymfkörtelmetastaser kan möjligen en acceptabel överlevnad uppnås. Det stöds av en retrospektiv europeisk genomgång där gruppen som postoperativt i PAD var inom de s.k. Mayokriterierna, hade en 60-procentig femårsöverlevnad.

PET-DT och endoskopiskt ultraljud ingår i utredningen i tillägg till normal diagnostik (se tabell för kriterier). En ny stadielindeining genomförs efter kombinerad strål- och cytostatikabehandling med laparoskopi eller laparotomi för att bedöma lymfkörtlar och peritoneal växt.

Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
Obligatoriskt: Radiologiskt påvisad striktur av malignt utseende	Transhepatisk eller transperitoneal leverbiopsi eller exploration
Tilläggskrav (minst ett av följande): 1. Malign borstcytologi 2. Påvisad patologisk FISH-analys 3. CA 19-9 > 150 hos patient med PSC 4. Radiologiskt mätbar tumör (max 30 mm)	Påvisad extrahepatisk spridning inkl. lymfkörtelmetastaser Kontraindikationer mot levertransplantation

### 9.1.3.2 Kombinerad strål- och cytostatikabehandling innan transplantation och underhållsbehandling

Kombinerad strål- och cytostatikabehandling innefattar strålbehandling och samtidig cytostatikabehandling med capecitabin (Xeloda). Under väntelistetiden ges underhållsbehandling med capecitabin (Xeloda).

### 9.1.3.3 Transplantation

Vid transplantationen görs en noggrann exploration av lymfkörtlar i ligamentum hepatoduodenale och längs omentum minus, varefter dessa resekeras "en-bloc" tillsammans med levern.

## 9.2 Kirurgi vid gallblåsecancer

Kirurgi är den enda behandling som visat sig kunna bota patienter med gallblåsecancer. Då sjukdomen är ovanlig och med dålig prognos, har det varit svårt att få fram säkra data avseende när och hur sjukdomen ska behandlas beroende på stadium, histologi, utbredning m.m. Det finns inga randomiserade studier att luta sig emot, och de prospektiva material som finns är begränsade. Huvuddelen är från singelcenterserier, icke validerade register eller nationella genomgångar med oklar täckningsgrad. Mot den bakgrunden har detta material tagits fram.

Inom ramen för vårdprogrammet har även en mindre grupp genomfört en litteraturgranskning (HTA-projekt = health technology assessment) avseende gallblåsecancer och omfattningen av kirurgisk behandling, [204]. Följande frågeställningar har analyserats och sammanfattningarna finns med i detta vårdprogram men bakgrunden och hela HTA rapporten finns i referensen.

1. Förbättrar utvidgad resektion överlevnaden jämfört med enbart cholecystektomi vid de olika T stadierna? Se rekommendation 9.2.2.
2. Finns det någon skillnad i överlevnad mellan segment 4b/5 resektion eller wedge resektion i de olika T stadierna? Se rekommendation 9.2.7.
3. Ger lymfkörtelutrymning förbättrad överlevnad vid de olika T stadierna? Se rekommendation 9.2.2 och 9.2.5.
4. Ger gallgångsresektion en förbättrad överlevnad i de olika T stadierna? Se rekommendation 9.2.4.
5. Ger resektion av omgivande organ förbättrad överlevnad för att uppnå radikalitet vid avancerade tumörstadier? Se rekommendation 9.2.3.
6. Ger resektion vid avancerade tumörstadier (stage 4a/b) förbättrad överlevnad vid palliation? Se rekommendation 9.2.3 samt 9.2.6 samt text 9.2.8.

## 9.2.1 Tillstånd i gallblåsan och gallgång med ökad risk för malignitet

### Sammanfattning och rekommendationer

- Ökad risk för gallblåsecancer finns vid porslinsgallblåsa och Mirizzis syndrom. Kronisk kolecystit är svår att skilja från cancer. Om man utanför levercentra, peroperativt kliniskt misstänker cancer bör omedelbar perop kontakt tas med levercentra för beslut om fortsatt handläggning.  
Rekommendation: Använd.
- Laparoskopisk kolecystektomi är förstahandsval som operationsmetod, undantaget vid Mirizzis syndrom. Fryssnitt i samband med operation kan övervägas för att kunna bedöma om utvidgad resektion är nödvändig.  
Rekommendation: Använd förmodligen.

### 9.2.1.1 Porslinsgallblåsa

Detta tillstånd kännetecknas av partiell eller total förkalkning av gallblåsans vägg, med en förekomst av 0,1–0,2 % av alla kolecystektomier [205]. Historiskt sett har man ansett att det finns en mycket stark koppling mellan detta tillstånd och gallblåsecancer som angetts förekomma i uppemot 20 %. På senare år har dock detta ifrågasatts. I den senaste metaanalysen från 2013 [205], bedöms risken vara ca 6 %, eller 6–12 ggr högre än hos övriga gallopererade.

### 9.2.1.2 Kronisk kolecystit

Att preoperativt skilja mellan kronisk kolecystit och cancer kan vara mycket svårt. Kliniska parametrar med akut inflammationsinslag kan i vissa fall vara vägledande och ofta blir det en sammanvägning av flera faktorer om man ska ha beredskap för leverresektion eller inte. Flera förfaringssätt har beskrivits. Man kan använda peroperativt ultraljud för att värdera gallblåseväggens utseende och vid ojämnheter göra kilresektion alternativt 4b+5-resektion. Andra alternativ kan vara att ta ett mindre bräm på någon cm av leverbädden och skicka allt för fryssnitt och ha detta som underlag för eventuell körtelutrymning och gallgångsresektion. Vissa rekommenderar att direkt behandla som cancer om gallblåseväggens tjocklek är > 3 mm. Inget av detta är studerat i större material varför ingen klar rekommendation kan ges.

Om man i samband med gallblåseoperation, utanför levercentra, finner klinisk misstanke om gallblåsecancer bör man backa ur eller ta peroperativ kontakt med levercentrum. Biopsier från gallblåsevägg ska absolut undvikas för att inte riskera tumorspridning. Omgående radiologisk utredning med MR buk/CT thorax bör göras parallellt med remiss till lever-MDT.

### 9.2.1.3 Mirizzis syndrom

Mirizzis syndrom och kolecystoenterisk fistel ger ökad risk för gallblåsecancer.

Mirizzi är en ovanlig komplikation efter en långvarig gallstenssjukdom och innebär en förträngning av hepaticus communis antingen genom yttre tryck av en sten belägen i gallblåsepouchen (grad 1), stenen eroderat mer än 1/3 (grad 2), mer än 2/3 (grad 3) eller hela (grad 4) gallgångens circumferens via gallblåsan och ductus cysticus och skapat en fistel mellan gallblåsa och gallgång. Incidensen är 0,7–5,7 % i samband med kolecystektomi [206-210]. Gallblåsecancer (GBC) är vanligare hos patienter med Mirizzis syndrom än hos patienter med bara gallsten. I två större patientmaterial som genomgått kolecystektomi påvisades GBC i 27,8 %

[211] respektive 5,3 % [209] hos de med Mirizzis syndrom. Kolecystoenterisk fistel är associerat med Mirizzi och förekommer hos ca 1,8 % [210], och är vanligast till kolon eller duodenum. Patienter med enbart kolecystoenterisk fistel (kolon) har visat sig ha gallblåsecancer i 2 % av fallen [212].

Peroperativt kan man misstänka Mirizzi vid liten fibrotisk gallblåsa och adherenser ned mot ligamentet.

Om cancerdiagnos misstänks peroperativt övervägs radikal kolecystektomi, wedgeresektion och lymfkörtelutrymning i samma seans [213]. Resektion av extrahepatiska gallvägar samt hepatojejunostomi kan bli nödvändigt vid en fistel alternativt cancer nära detta område.

#### 9.2.1.4 Gallblåsepolyper

Operationsindikationer behandlas i kapitel 5 Prevention och diagnostik. Om cancerdiagnos misstänks vid polypoperation peroperativt övervägs radikal kolecystektomi, dvs wedgeresektion och lymfkörtelutrymning i samma seans.

### 9.2.2 Gallblåsecancer i tidigt stadium

#### Sammanfattning och rekommendationer

- Vid gallblåsecancer i stadium Tis eller T1a är kolecystektomi tillräcklig behandling.  
Rekommendation: Använd.
- Vid gallblåsecancer i stadium T1b och högre rekommenderas utvidgad leverresektion och körtelutrymning.  
Rekommendation: För T1b använd förmodligen, för T2 och högre använd.

Majoriteten av tidig gallblåsecancer upptäcks accidentellt i samband med kolecystektomi på benign indikation. Enligt det svenska registret för cancer i lever och gallvägar, SweLiv, hade fram till 2013 68 % av patienterna som opererades för gallblåsecancertumör initialt upptäckts accidentellt. I GallRiks (svenskt nationellt kvalitetsregister för gallkirurgi) förekommer accidentellt upptäckt gallblåsecancer i 0,26 % av alla kolecystektomier utförda på benign indikation. Patienter med accidentellt upptäckt gallblåsecancer har endast genomgått kolecystektomi utan körtelutrymning varför lymfkörtelstatus (N) oftast saknas. En utvidgad resection utförs med lymfkörtelutrymning antingen med kilresektion av leverns segment 4b och 5 (gallblåsebäddresektion) alternativt segmentresektion av 4b och 5. Vid behov utförs även resection av gallgången (se separata stycken nedan).

#### 9.2.2.1 Tis, T1a och T1b

Det råder konsensus om att gallblåsecancer som begränsas till mukosan eller lamina propria (Tis respektive T1a) är färdigbehandlad i och med att kolecystektomi är utförd. En systematisk genomgång av publicerade serier och registerstudier talar samstämmigt för en 5-årsöverlevnad på 95–100 % efter enkel kolecystektomi för Tis och T1a [214]. Risken för lymfkörtelmetastaser vid T1a-tumör är kring 2 % och återfall har rapporterats i 1,1 %, främst i anslutning till ductus choledochus, varför resektionsmarginalen mot ductus cysticus alltid bör bedömas och eftergranskning av den histologiska analysen (PAD) rekommenderas.

När det gäller kirurgisk handläggning av gallblåsecancer som invaderar muscularis men ej perimuskulär bindväv (T1b) är litteraturen mer motsägelsefull.





I en sydkoreansk litteraturgenomgång [214] av 29 studier och totalt 1 266 patienter (T1a n = 706, T1b n = 560) återfanns lymfkörtelmetastaser hos 10,9 % av T1b jämfört med 1,8 % hos T1a ( $p < 0,01$ ). Ytterligare stöd i litteraturen för utvidgad resektion vid T1b ses i ett amerikanskt registerdatamaterial [215], som visar både en förbättrad sjukdomsspecifik samt total överlevnad ( $p = 0,0002$  respektive  $p = 0,0172$ ). Denna studie visar också på skillnaden i förekomst av lymfkörtelmetastaser hos patienter med T1b jämfört med T1a (15,6 % respektive 2,5 %).

Även Jensen och Goetze [216, 217] finner en bättre överlevnad med utvidgad resektion vid T1-tumörer jämfört med bara kolecystektomi. Downing et al. [218] kan inte visa på samma övertygande bild när det gäller skillnad i överlevnad för patienter med T1b-gallblåsecancer om man jämförde enkel kolecystektomi med utvidgad resektion, men man kommenterar att det finns en trend för bättre överlevnad vid utvidgad resektion, som man bedömer i första hand bero på lymfkörtelutrymningen.

Sammantaget visar flera studier men inte alla en överlevnadsvinst med utvidgad resektion vid T1b tumörer men det är fortsatt oklart om detta beror på radikal körtelutrymning eller utvidgad leverresektion. För ytterligare information om lymfkörtelutrymning, se kapitel 9.2.5 Körtelutrymning.

### 9.2.2.2 T2

Patienter med gallblåsecancer som invaderar perimuskulär bindväv men inte genom serosa (T2) har i ett flertal studier visat sig ha en bättre överlevnad vid utvidgad resektion [216, 218-226]. I en studie från Mayo et al. [227] såg man att T2-gallblåsecancer som opererades med utvidgad resektion hade en medianöverlevnad på 53 månader jämfört med 16 månader för dem som endast genomgick kolecystektomi. I en annan studie från Memorial Sloan-Kettering Cancer Center rapporterades 5-årsöverlevnad hos 61 % av patienterna som genomgått utvidgad resektion jämfört med 19 % vid endast kolecystektomi. En gemensam svaghet hos dessa studier är dock att de inte är randomiserade studier, utan att risken för selektionsbias i många fall är påtaglig.

Några studier har tittat på den prognostiska betydelsen vid tumörlokalisering på gallblåsan, antingen om tumören sitter på peritoneala ytan eller om den sitter mot leverytan [228]. För T2-tumörer gällde att de patienter som hade tumörer lokaliserade på den peritoneala ytan uppvisade en 5-årsöverlevnad på 67,4 %, medan 5-årsöverlevnaden var 42,6 % om tumören satt på leversidan ( $p=0,006$ ). En annan studie visade att 5-årsöverlevnaden var 96 % om tumören satt på den peritoneala sidan, även utan utvidgad leverresektion. Om tumören var lokaliserad på leversidan var 5-årsöverlevnaden 44,5 % utan leverresektion men däremot 67,5 % vid utvidgad leverresektion ( $p=0,007$ ). Detta visar att tumörens lokalisering har betydelse för T2-tumörer och kan påverka indikationen för leverresektion.



### 9.2.3 Gallblåsecancer avancerat stadium

#### Sammanfattning och rekommendationer

- Patienter med T3-tumörer ska erbjudas utvidgad resektion med körtelutrymning i de fall där radikal kirurgi uppfattas som möjlig.  
Rekommendation: Använd.
- Patienter med T4-tumörer ska erbjudas utvidgad resektion med körtelutrymning i de fall där radikal kirurgi uppfattas som möjlig.  
Rekommendation: Använd förmodligen.

T3/T4-tumörer är avancerade tumörer och innefattar infiltration av serosan och överväxt på ett organ (T3) eller flera (T4), innefattande lever, ligamentstrukturer eller andra organ. Dessa tumörer upptäcks vanligen preoperativt och kräver radiologisk utredning för att klargöra resektabilitet i de fall patienten är operabel, även om det kan vara svårt att klarlägga exakt tumörutbredning preoperativt.

Vid genomförd resektion för gallblåsecancer T3- T4 rapporteras en 5-årsöverlevnad på 40 % i SweLiv, vilket är en god överlevnad gentemot internationella studier [221, 222, 229-232], och är bättre än palliativ behandling med cytostatika, där vi i SweLiv finner 0 % 3-årsöverlevnad och 180 dagars medianöverlevnad. Flera serier har rapporterats, som visar längre överlevnad för leverresektion och lymfkörtelutrymning, i tillägg till enbartolecystektomi [226, 227, 233, 234], med en hazard ration på 3,5 enligt meta-analys i HTA-rapporten vid T3-tumörer utan fjärrmetastasering (M1) jämfört medolecystektomi.

#### 9.2.3.1 Kärloöverväxt porta/artär

Överväxt mot arteria hepatica propria är prognostiskt sämre än överväxt mot vena porta [235]. I mycket selekterade fall kan det möjligen vara motiverat med artärresektion till kvarvarande leversegment för att uppnå radikalitet, men detta bör huvudsakligen ses som en kontraindikation. I båda dessa fall har man inväxt i ligamentum hepatoduodenale där all övrig vävnad måste resekeras inklusive gallgång.

### 9.2.4 Gallgångsresektion

#### Sammanfattning och rekommendationer

- Det är osäkert om gallgångsresektion i profylaktiskt syfte vid operation för gallblåsecancer ger en ökad överlevnad  
Rekommendation: Använd förmodligen inte.
- Gallgångsresektion är motiverat vid direkt överväxt eller mikroskopisk växt i ductus cysticus för att uppnå radikalitet.  
Rekommendation: Använd.

Indikation för gallgångsresektion föreligger då det finns överväxt av tumörvävnad eller vid mikroskopisk växt i ductus cysticus. Det finns dock inte stöd i studier för att profylaktisk resektion av gallgången skulle förbättra överlevnaden [229, 236-239]; studierna talar snarare för ökad morbiditet och försämrade överlevnad. Vid höggradig ligamentinvasion där överväxt föreligger på minst 3 separata platser i ligamentet, har inte resektion visat sig ge någon

överlevnadsvinst jämfört med palliation trots radikal kirurgi [235]. Resektion av gallgången leder inte heller till att man får ut fler lymfkörtlar [240].

## 9.2.5 Körtelutrymning

### Sammanfattning och rekommendationer

- Körtelutrymning vid gallblåsecancer har både prognostiskt och terapeutiskt värde.  
Rekommendation: Använd.
- Körtelutrymning bör alltid minst innefatta samtliga körtlar vid ligamentum hepatoduodenale.  
Rekommendation: Använd.
- Vid mer avancerade stadier än T1b, bör också Kocher-mobilisering göras med bedömning av, och vid behov utrymning av retropankreatiska samt körtlar längs truncus coeliacus.  
Rekommendation: Använd förmodligen.

Körtelmetastaser är mycket vanligt vid gallblåsecancer. Tumörerna sprider sig vanligen först till körtlar vid gallblåsan, sedan till ligamentet, därefter retropankreatiskt, truncus coeliacus samt arteria mesenterica superior, för att sedan gå till paraaortala körtelstation 16b. N1-station/D1-dissektion gäller körtlar som innefattar ligamentum hepatoduodenale. N2-station/D2-dissektion inkluderar körtlar paraaortalt, pericavalt, vid truncus coeliacus och arteria mesenterica superior samt superiora retropankreatiska körtlar [241].

Lymfkörtelstatus är i flera material den starkaste prognostiska faktorn för överlevnad. Körtelmetastaser förekommer vid T1a, 1,8–2,5 %, T1b 9,9–25 %, T2 31–45 %, T3 45–62 % samt T4 69 % [226, 242, 243]. Man har också kunnat visa i vissa material att paraaortal körtelmetastaser (körtel 16a) förekommer i 15 % av fallen [244]. I en studie då man opererade dessa fann man en 5 årsöverlevnad på 24 %. Dock visar andra studier mycket sämre överlevnad vid denna typ av metastaser.

Frågan om körtelutrymning bara är diagnostisk eller om det har terapeutiskt värde har utvärderats i ett amerikanskt registerdatamaterial, SEER [227, 245], där borttagande av 3 eller fler körtlar förbättrade överlevnaden vid både T2- och T3-tumörer. Detta terapeutiska värde är också visat för T1b-tumörer [246]. Även antalet uttagna körtlar och kvoten metastatiska körtlar spelar roll. En högre lymfkörtelratio (LNR), d.v.s. andelen tumörintfiltrerade körtlar i relation till det totala antalet uttagna körtlar, ger en mycket sämre prognos än de med en lägre kvot, där cut off-nivåer på 0,5 och 0,15 har beskrivits [240, 247]. Det totala antalet uttagna körtlar har studerats där detta har visat ett prognostiskt värde med bättre överlevnad om man tar bort 4 eller fler [231] samt vid 5 eller fler [218]. Detta kan både spegla körtelmetastaser men också bättre eller sämre kirurgi. För körtelnegativa patienter har det visats att om man tar ut minst 8 körtlar är prognosen bättre än om man tar ut färre, vilket sannolikt speglar stadiemigration [247].

Sammantaget är körtelutrymning motiverat hos alla patienter som opereras för gallblåsecancer. Det bör göras på ett standardiserat sätt med målet att minst få ut 8 körtlar. Med tanke på tumörens spridningsvägar bör körtelutrymningen följa dessa.

Flera studier visar värdet av körtelutrymning också inkluderande retropankreatiska samt körtlar vid tr. coeliacus [240].

## 9.2.6 Pankreatikoduodenektomi för att uppnå radikalitet

### Sammanfattning och rekommendationer

Vid överväxt mot duodenum samt vid körtelmetastasering runt pankreashuvudet kan pankreatikoduodenektomi övervägas i selekterade fall för att uppnå radikalitet.

Rekommendation: Använd förmodligen.

Värdet av pankreatikoduodenektomi (PD) vid duodenal överväxt eller vid omfattande körtelmetastasering kring pankreashuvudet i syfte att uppnå radikal kirurgi är studerat i begränsad omfattning [248, 249].

Enligt dessa retrospektiva jämförande material ger PD en överlevnadsvinst jämfört med bara körtelutrymning, dock till priset av högre perioperativ mortalitet.

I de fallserier där man inkluderat radikalt opererade med PD [248, 249] finner man att körtelpositiva 5-årsöverlevare oftare ses i PD-gruppen än hos de som endast körtelutrymts. Man tolkar detta som en ökad radikalitet vid det större ingreppet.

Utvidgat ingrepp med PD bör endast väljas i mycket selekterade fall.

## 9.2.7 Omfattning av leverresektion

### Sammanfattning och rekommendationer

Det vetenskapliga underlaget för omfattning av leverresektion (kilresektion alternativt resektion av segment 4b+5) vid operation av gallblåsecancer är svagt, men omfattningen av resektionen bör vara så att radikalitet uppnås.

Rekommendation: Använd.

Femårsöverlevnaden vid stadium I-tumörer i det amerikanska registret SEER var 50 % vid enkel kolecystektomi, 70 % vid kompletterande lymfkörtelutrymning och 79 % vid tillägg av leverresektion ( $p < 0,001$ ) [215].

Det är kontroversiellt om resektion av levern ska göras enbart för att uppnå radikalitet (kilresektion) eller om den också har till syfte att ta bort dränerande venavflödet (segment 4b/5) från gallblådan.

Det är inte visat någon skillnad i total överlevnad mellan kil- eller segmentresektion [221, 242, 250, 251]. Man har inte heller kunnat visa fler återfall i kvarvarande delar av segment 4b/5 hos de som gjort kilresektion [251, 252]. Tumöröverväxt i levern kan dock kräva både lobektomi och portaembolisering för att göra radikal kirurgi möjlig.

## 9.2.8 Operation vs palliation vid avancerade stadier

Patienter med avancerade stadier som T3/T4 eller lymfkörtel-/fjärrmetastaser har en medianöverlevnad vid symtomlindrande palliation oberoende av stadium på 5 månader i SweLiv. T4-tumörer har endast 2–3 månaders medianöverlevnad vid onkologisk eller symtomlindrande palliativ behandling [253]. Några små heterogena studier har visat en medianöverlevnad på 12–60 månader [229, 254] efter radikal kirurgi. 5-årsöverlevnaden på 0–52 % [229, 254] var påtagligt

längre vid tumörer utan körtelmetastaser. Jämförande studier mellan kirurgi och palliation visar också en överlevnadsvinst vid kirurgi jämfört med palliation; dock kan här finnas ett stort mått av selektionsbias [230, 253, 255-259].

Lokala synkrona levermetastaser är studerat i mycket begränsad omfattning [255, 260]. I de fall metastaserna sitter i höger leverhalva finns mindre fallserier med en medianöverlevnad på 31 månader jämfört med 10 månader vid palliativ kirurgi [255, 260]. Dessa patienter är förstas selekterade och man har kunnat göra radikal kirurgi. Det verkar vara klart bättre prognos vid singelmetastas jämfört med flera metastaser.

### 9.2.9 Laparoskopisk eller öppen kirurgi

Laparoskopi har tidigare ansetts öka risken för tumorspridning vid gallblåsecancer och därmed har öppen kirurgi förordats. Med ökad användning av laparoskopi på senare år har man dock ändrat inställning, och väl så goda resultat som vid öppen kirurgi har setts efter primär laparoskopi vid gallblåsecancer upptäckt accidentellt [261] och på senare tid har även små serier med laparoskopisk radikaloperation rapporterats [262, 263].

### 9.2.10 Stadiindelning med laparoskopi och laparoskopiskt ultraljud

#### Sammanfattning och rekommendationer

Diagnostisk laparoskopi kan vara av värde vid främst lågt differentierade T3-4 tumörer med negativa prognostiska faktorer för att minska risken för onödig laparotomi.  
Rekommendation: Använd förmodligen.

Preoperativ laparoskopi för stadiindelning kan minska antalet onödiga laparotomier genom att påvisa ockult metastasering till levern och bukhinnan (peritoneal karcinomatosis). Däremot är metoden sämre på att påvisa metastasering till lymfkörtlar och överväxt på kärlen.

I Goeres studie (2006) av 39 patienter med potentiellt resektabel gallvägscancer (8 gallblåsecancer, 11 intrahepatisk och 20 hilar gallgångscancer) efter preoperativ bilddiagnostik kunde man undvika onödig laparotomi i 38 % (14/39). Vid peritoneal karcinomatosis kunde 11 av 12 (92 %) korrekt identifieras med diagnostisk laparoskopi, och vid levermetastaser 5 av 7 (71 %). Däremot var laparoskopiskt ultraljud dåligt på att påvisa lymfkörtelmetastaser och överväxt på kärlen i hilus.

Vid förbättrad preoperativ bilddiagnostik kan man dock förvänta sig att nyttan med diagnostisk laparoskopi avtar. Hos 46 patienter som planerades för utvidgad resektion genomfördes preoperativ laparoskopi, varmed man fann 2 (4,3 %) med spridd sjukdom, och vid den fortsatta öppna explorationen fann man ytterligare 8 (14 %) som hade spridd sjukdom. Sammantaget har metoden låg yield [264]. I en annan studie där laparoskopi genomfördes på 409 patienter fann man spridd sjukdom hos 95 patienter (23,2 %); dock visade det sig att ytterligare 75 var icke-operabla när man öppnade [265].

Patienter med lågt differentierade tumörer, T3 och icke-radikal resektion vid accidentellt upptäckt gallblåsecancer vid det första ingreppet, har oftare generaliserad sjukdom i samband med re-resektion för definitiv åtgärd varför man här kan överväga att börja med laparoskopisk stadiindelning [146].

### 9.2.11 Återfall

Det finns inte tillräckligt med studier för att stödja reoperation av recidiv [240, 266].

### 9.2.12 Uppföljning efter kurativ behandling

Majoriteten av återfall kommer inom 3 år, varför uppföljning kan övervägas var 6:e månad de första 3 åren och därefter årligen ytterligare 2 år. Vanligaste lokalen för återfall är retroperitoneala lymfkörtlar eller levern [252]. Det finns inga studier som har värderat vinsten av uppföljning.

## 9.3 För liten kvarvarande levervolym efter resektionskirurgi

### 9.3.1 Hur ange behovet av kvarvarande levervolym och vilka gränsvärden finns?

Om leverparenkymet bedöms vara av normal kvalitet så anges ofta gränsen för kvarvarande levervolym till 25–30 % av total levervolym eller alternativt kvarvarande levervolym i relation till patientens kroppsvikt, och kvoter över 0,5 kan betraktas som acceptabelt för att risken för leversvikt ska vara rimlig. Om kronisk leversjukdom föreligger eller om cytostatikabehandling getts så behöver volymen av kvarvarande lever vara större [267, 268].

Även om dessa riktlinjer följs så drabbas vissa patienter av svår leversvikt efter kirurgisk behandling, vilket sannolikt speglar nedsatt parenkymfunktion p.g.a. långvarig stasikterus och begynnande biliär cirrosutveckling. Det saknas idag validerade metoder för att bedöma funktionen av kvarvarande lever hos dessa patienter.

### 9.3.2 Portavensembolisering

#### Sammanfattning och rekommendationer

- Patienter som bedöms ha för liten FLR bör, efter multidisciplinär utvärdering, erbjudas portaembolisering.  
Rekommendation: Använd.
- Portavensemboliseringen bör utföras på interventionsradiologisk enhet med erfarenhet av proceduren.  
Rekommendation: Använd.

Patienter som ska genomgå hemihepatektomi eller utvidgad leverresektion och har en liten kvarvarande levervolym (FLR) riskerar postoperativ leversvikt [213]. I dessa fall kan man åstadkomma hypertrofi av FLR genom att stänga portablodflödet till den del som ska resekeras [269-271]. Därmed kan en mer extensiv resektion utföras vilket ökar chansen till att denna blir kurativ [272]. Den mest effektiva metoden att stänga portablodflödet är med transhepatisk portaembolisering [273], som utförs av en interventionsradiolog.

Vena porta punkteras transhepatiskt med ultraljudsvägledning och en kateter läggs in i den portagren som ska emboliseras (vanligen högra huvudstammen). Embolisering sker sedan under genomlysning. Olika emboliseringsmaterial kan användas [270, 271, 274-277].



Patienter som ska genomgå portaembolisering bör remitteras till en interventionsradiologisk enhet med erfarenhet av proceduren.

## 9.4 Peri- och postoperativ vård

Strukturerade perioperativa behandlingsrutiner har visat sig ha god effekt på den postoperativa återhämtningen och antalet komplikationer, och leder till kortare vårdtider. Konceptet innefattar välinformerade patienter och liten påverkan på normal fysiologi [278-281]. Den postoperativa vårdens mål är tidig mobilisering med strukturerad uppföljning i syfte att tidigt upptäcka komplikationer (se kapitel 15 Omvårdnadsaspekter).

För att optimera omhändertagandet vid ändrat behandlingsmål, från kurativt till palliativt syftande behandling, krävs tillgänglig palliativ kompetens tidigt i förloppet.

## 9.5 Onkologisk behandling

### 9.5.1 Neoadjuvant behandling

#### 9.5.1.1 Inför resektion

Det är ännu inte visat att neoadjuvant behandling är av nytta för patienter med operabel gallvägscancer. Effekten studeras för närvarande inom ramen för studie.

#### 9.5.1.2 Inför levertransplantation

Patienter med perihilär gallgångscancer, aktuella för levertransplantation, förbehandlas enligt det så kallade "Mayoprotokollet" (se kapitel 9.1.3.1 Bakgrund) bestående av strål- och cytostatikabehandling.

### 9.5.2 Adjuvant behandling

#### Sammanfattning och rekommendationer

Patienter med ökad risk för recidiv, som osäker radikalitet eller lymfkörtelmetastasering, bör värderas för adjuvant behandling. Dessa patienter bör träffa onkolog för bedömning.

Rekommendation: Använd förmodligen.

Behov finns att förbättra överlevnaden efter kurativt syftande resektion. Ett första återfall sker med fjärrmetastasering hos majoriteten av patienterna med gallblåsecancer och knappt hälften av patienterna med gallgångscancer [282].

När det gäller tumörbiologin finns det likheter med pankreascancer. Tre prospektiva multiinstitutionella studier undersöker detta, varav den ena, BILCAP randomiserad Fas III Capecitabin versus expektans vid R0, R1 vid gallgångscancer är presenterad som abstract på ASCO 2017 (abs 4006) som visade en förlängd återfallsfri och total överlevnad efter adjuvant behandling i 6 månader med Capecitabin. 447 patienter som opererats för gallvägscancer randomiserades till capecitabin (223 st) eller observation (224 st). Fördelningen var 19 % intrahepatiska, 28 % hilära, 35 % extrahepatiska och 18 % gallblåsetumörer. 46 % var



körtelnegativa och 62 % R0. Man såg en ökad medianöverlevnad på 53 månader vs 36 månader för kontrollgruppen, HR 0.75 samt en återfallsfri överlevnad på 25 månader jämfört med 18 månader. Detta är lovande resultat som en del av grunden till rekommendation men en svaghet är att studien ännu inte är publicerad.

SWOG (S0809) singelarmad studie för extrahepatisk gallgångs-/gallblåsecancer, fas II GemCap följt av capecitabin plus radioterapi och gallblåsecancer [283]. En pågående schweizisk studie undersöker värdet av behandling med gemcitabin och cisplatin i 6 månader efter kurativ operation för gallvägscancer [284]. Ännu finns inga resultat redovisade för dessa två studier.

En analys av 2 751 patienter med intrahepatiskt gallgångscancer (ICC) varav 985 fick adjuvant cytostatikabehandling visade en signifikant ökad medianöverlevnad (19,8 vs 10,7 månader) för gruppen med lymfkörtelmetastasering (N1), dock var det ingen överlevnadsvinst för patienter med N0. Slutsatsen från den studien är att patienter med riskfaktorer som lymfkörtelmetastasering, avancerad tumör och osäker radikalitet bör ges adjuvant cytostatikabehandling [285].

En annan analys av 20 studier med 6 712 patienter med gallgångs- och gallblåsecancer som behandlats adjuvant med cytostatikabehandling eller strålbehandling eller en kombination, visade en icke-signifikant nytta av adjuvant behandling, däremot en signifikant nytta för högriskpatienter med lymfkörtelmetastasering eller R1-operation [286].

Flera retrospektiva analyser visar således en överlevnadsvinst med adjuvant behandling för patienter med riskfaktorer. BILCAP-studien pekar på att även patienter utan riskfaktorer kan ha nytta av adjuvant behandling [287].

Patienter där PAD visar riskfaktorer som osäkert radikal operation eller lymfkörtelmetastasering samt även de utan riskfaktorer bör övervägas få adjuvant behandling, sannolikt med 5-FU-baserad cytostatikabehandling som singelbehandling i 6 månader. Ännu är det inga klara data om en kombination med t.ex. platinum skulle vara mer effektivt i denna situation.

Liknande mekanismer för mikrometastasering som vid de kemosensitiva tumörformer där adjuvant behandling är etablerad gäller sannolikt även för gallgångs- och gallblåsecancer. Patienterna ska tas upp på MDK när PAD är klart för diskussion om vidare behandling och därefter besök till onkolog. Det är stort behov av prospektiva randomiserade studier också när det gäller adjuvantbehandlingen av gallgångs- och gallblåsecancer [283, 288, 289].

### 9.5.3 Onkologisk behandling vid palliativ sjukdom

#### 9.5.3.1 Cytostatika

##### Sammanfattning och rekommendationer

Systemisk behandling i palliativt syfte vid gallvägscancer kan leda till förlängd överlevnad. Vid val av behandlingsregim måste aspekter som toxicitet kontra förväntad effekt vägas in.  
Rekommendation: Använd.

Gallgångscancer och gallblåsecancer är ovanliga tumorsjukdomar och när de blir symtomgivande är de oftast inte botbara. Cytostatikabehandling vid gallvägscancer blir därför oftast palliativ, men kan i enstaka fall ge uttalad tumörtillbakagång.

Förnyad bedömning på MDK-konferens av resektabilitet ska ske för de patienter som svarar bra på cytostatikabehandlingen.

I det palliativa skedet är det patientens allmäntillstånd som avgör om patienten klarar av att få behandling samt om det är möjligt med singel- eller kombinationsbehandling [290-292]. Hos patienter med ikterus och som planeras att starta behandling med cytostatika måste gallvägarna först avlastas [293]. Vid start av behandling har bilirubin- och albuminvärdet betydelse. Bilirubin bör oftast vara under dubbla normalvärdet, men en individuell bedömning måste alltid göras. Behandlingen syftar främst till symtomlindring och att förbättra livskvaliteten [290] varför det är angeläget att utvärdera aktuella symtom regelbundet under tiden som behandling ges. Biverkningar kan leda till behandlingsuppehåll. Vid den regelbundna utvärderingen av behandlingen ska nyttan vägas mot biverkningar och allmäntillstånd. Den vanligaste biverkningen är hematologisk påverkan, följd av fatigue och infektioner [291]. Hos patienter som svarar på behandlingen blir livskvaliteten signifikant bättre [294].

En av de första randomiserade studierna som visade en signifikant ökad överlevnad för patienter med pankreas- och gallgångscancer som fick cytostatikabehandling, rapporterade en medianöverlevnad på 6 månader med 5-FU leucoverin och etoposid jämfört med 2,5 månader jämfört med BSC [295].

Då gemcitabin visade sig ha aktivitet mot pankreascancer initierades ytterligare fas 2-studier för avancerad gallgångscancer och gallblåsecancer som gav responsrater på ca 20 % [296, 297].

Genom att kombinera cisplatin eller oxaliplatin med gemcitabin har responsrater och progressionsfri överlevnad (PFS) ökat ytterligare. Den största randomiserade studien hittills om lokalavancerad eller metastaserad gallgångscancer, gallblåsecancer och ampullär cancer involverade 410 patienter som randomiserades till gemcitabin eller gemcitabin kombinerat med cisplatin, och visade signifikant ökad överlevnad från 8,2 månader till 11,7 månader. PFS 5,0 till 8,0 månader. Biverkningar i form av neutropeni var vanligare i gem-cis-gruppen, i övrigt rapporterades väsentligen liknande biverkningsfrekvens [298].

Gemcitabin i kombination med cisplatin eller oxaliplatin synes ge de bästa responserna vid lokalavancerad eller metastaserad gallgångscancer med tendens till bättre antitumöreffekt av cisplatin, men då med en ökande risk för biverkningar [299-301].

5-FU har som visat aktivitet, och capecitabin i kombination med gemzar har visat reponsrater liknande gem-cis samtidigt med en gynnsam biverkningsprofil [301-303].

Om patienten blir aktuell för andra linjens behandling får risk–nytta noga övervägas p.g.a. att de data som finns är förhållandevis svaga. Generellt sett är det patienter som svarat bra och tålt första linjens behandling som blir aktuella. Det finns ingen standardmässig andra linjens cytostatikabehandling för gallgångscancer. Om möjligt bör därför denna patientkategori inkluderas i studier. En systematisk översikt av studier indikerar att det finns patientgrupper som har nytta i form av förlängd överlevnad av andra linjens cytostatikabehandling [304]. Lågt performance status och att patienten svarat på cytostatikabehandlingen som gavs som första linjens behandling är två faktorer som påverkar.

De cytostatikabehandlingar som visat aktivitet för gallgångscancer, som gemcitabin, capecitabin, oxaliplatin, cisplatin och fluoropyrimidiner, kan användas som andra linjens behandling beroende på vad som givits primärt.



### 9.5.3.2 Målriktade läkemedel och immunterapi

Det sker en snabb utveckling gällande målriktade läkemedel i form av bl.a. monoklonala antikroppar, ligander och olika tyrosinkinashämmare (300-4). Det är angeläget att patienter inkluderas i studier för att utvärdera dessa nya behandlingsmöjligheter. I nuläget finns inga data som styrker rutinanvändning av dessa läkemedel.

### 9.5.3.3 Strålbehandling

#### Sammanfattning och rekommendationer

- Det finns inte tillräckligt med data för en generell rekommendation att använda extern strålbehandling neoadjuvant eller adjuvant för gallvägscancer.  
Rekommendation: Använd inte utanför kliniska studier.
- Strålbehandling bör användas som generellt palliativ behandling vid smärtsamma eller på annat sätt symtomgivande tumörmanifestationer.  
Rekommendation: Använd.

Fortfarande finns det för få studier för att veta den eventuella nyttan med adjuvant strålbehandling för gallvägscancer. Det finns många retrospektiva analyser av fallserier, ofta med motstridiga resultat. Mindre studier finns som visar att adjuvant strålbehandling kan ha en positiv effekt för till exempel patienter med mikroskopisk non-radikalitet. Det behövs också här randomiserade studier som dock är svåra att få till stånd, då incidensen är låg [305, 306].

Teknikutvecklingen är snabb och det presenteras många studier på ett mindre antal patienter med olika lokalt destruktiva behandlingsmetoder som bygger på strålbehandling, nu också inkluderande protonstråleterapi. Det ter sig tilltalande, dock är det svårt att förutsäga vad det kommer att ge för överlevnadsvinster p.g.a. tidig distansmetastasering [307]. Strålbehandling som primär tumörbehandling hos inoperabla patienter med gallvägscancer kan möjligen öka överlevnaden hos selekterade patienter samt (sannolikt) lindra smärta [308]. Sannolikt går det också att öka effektiviteten av strålbehandlingen vid gallvägscancer genom att kombinera med cytostatika, som det görs i ”Mayo-protokollet” och provas i ett mycket stort antal studier [309]. Utmaningen är att få till studier som kan ge evidens för de bästa kombinationerna. Strålbehandling ges enbart sporadiskt i Sverige vid gallvägscancer.

Vid lokalt avancerad sjukdom och positiva lymfkörtlar har det rapporterats förbättrad överlevnad efter kombinerad cytostatika- och strålbehandling [288].

### 9.5.3.4 Radioembolisering (selective internal radiation therapy, SIRT) och transarteriell kemoembolisering (TACE)

#### Sammanfattning och rekommendationer

Radioembolisering och transarteriell kemoembolisering  
Rekommendation: Använd förmodligen inte.



Radioembolisering (SIRT) innebär att radioaktiva mikrosfärer (yttrium) administreras intraarteriellt i levern. Härigenom uppnås högre lokal stråldos än vid extern strålbehandling. Det finns små retrospektiva studier av irresektabla gallgångscancer med en medianöverlevnad på 15–22 månader [[310-313](#)] [[314](#)].

Lokoregional behandling med arteriell administration av cytostatika, t.ex. via TACE, har studerats vid gallgångscancer. I ett 20-tal studier redovisas en medianöverlevnad varierande från 5 (hypovaskulära) till drygt 20 månader vid kemoembolisering [[315](#), [316](#)], utan säker överlevnadsvinst jämfört med systemisk cytostatikabehandling [[4](#), [317](#), [318](#)].

## KAPITEL 10

## Egenvård

**Sammanfattning och rekommendationer**

- Egenvård förutsätter välinformerad patient.  
Rekommendation: Använd.
- Betydelsen av livsstilsfaktorer bör diskuteras.  
Rekommendation: Använd.

För att förbereda patientens egenvård krävs strukturerad och anpassad information som startar då välgrundad misstanke uppstår. Detta skapar beredskap för delaktighet vid beslut om olika behandlingsalternativ som erbjuds. Denna information bör inkludera rätten till en ny medicinsk bedömning och syftet med registrering i SweLiv – svenska registret för cancer i lever och gallvägar. Information om SweLiv och dess årliga nationella rapport finns tillgängliga på [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se).

Hösten 2014 bildades en patientförening, PALEMA, som riktar sig till patienter som drabbats av cancer i övre delen av buken, och närstående till dem. Föreningens ändamål och uppgift är att verka för en förbättrad vård och livssituation för målgruppens drabbade (<http://www.palema.org>).

**10.1 Livsstilsfaktorer**

Inför kirurgisk behandling bör tobak undvikas i minst tre veckor för att minska risken för komplikationer och för en snabbare postoperativ återhämtning [319]. Högkonsumenter av alkohol som blir alkoholfria 4–8 veckor innan operation minskar komplikationerna med ca 70 % [320].

Smärtlindring med opiater ger nedsatt reaktionshastighet, framför allt i behandlingens början. Samråd med läkare bör ske angående eventuella restriktioner beträffande smärtlindring och olika naturläkemedel [321].

Specifika kostråd saknas för den aktuella diagnosgruppen. Eventuella besvär skiljer sig åt beroende på diagnos, behandling och var i sjukdomsfasen patienten befinner sig. För individanpassade råd krävs samråd med dietist.

För allmänna rekommendationer kring livsstilsfaktorer i samband med cancer hänvisas till [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

*Patientrepresentanterna önskar rekommendationer om eventuella restriktioner. Finns restriktioner bör detta ingå i den skriftliga informationen.*



## 10.2 Skötsel av dränage

Patient, vars gallvägar avlastas med yttre dränage (se kapitel 5.3 Gallvägsavlastning), kan gå hem med detta och få hjälp med skötsel och omläggning av sjukvården. I vissa fall kan patienten, efter undervisning, lära sig att spola och lägga om dränaget själv, men detta får inte ses som ett krav (se kapitel 15 Omvårdnadsaspekter). Ansvaret för dränaget ligger alltid på sjukvården. Närstående kan involveras om patienten så önskar och om de närstående accepterar. Material kan förskrivas på hjälpmedelskort. Patienten ska ha uppgifter om vem som kan kontaktas för att besvara frågor eller ge stöd.

## 10.3 När ska patienten uppsöka sjukvård?

Patienten och de närstående ska informeras om vilka symtom eller tecken som ska föranleda kontakt med sjukvården och vem som ska kontaktas. Symtomen kan skilja sig åt beroende på diagnos, behandling och i vilken sjukdomsfas patienten befinner sig. Nyttillkomna eller förvärrade symtom ska föranleda kontakt med sjukvården.

## KAPITEL 11

# Uppföljning och behandling av återfall

Uppföljning och behandling av återfall behandlas i Kapitel 9  
Primär behandling.

## KAPITEL 12

# Understödjande vård

Lindring av fysiska symtom, psykosocialt stöd samt kommunikation och information är av vikt både under utredningstiden, inför och under eventuell botande behandling och i palliativt skede av sjukdomen. Var i sjukdomen patienten befinner sig har stor betydelse för valet av insatser. Det palliativa skedet, när bot inte är möjligt, delas upp i en tidig och en sen sjukdomsfas som sedan övergår till vård i livets slutskede (se kapitel 16 Palliativ vård samt [det nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#)).

För att se och förstå vilka insatser som är till nytta för patienten och optimera patientens livskvalitet är det viktigt att använda sjukvårdsteamets samlade kompetens. Att arbeta i team, där flera professioner med olika specialistkompetens kan hjälpas åt att bedöma och se helheten, gör det lättare att identifiera vilken fas i sjukdomen patienten befinner sig i och när en fas övergår till en annan.

## 12.1 Stöd, information och delaktighet

### Sammanfattning och rekommendationer

- Patienter ska erbjudas en kontaktsjuksköterska.  
Rekommendation: Använd.
- Patienter ska ges saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, för att kunna ta ställning till erbjuden behandling.  
Rekommendation: Använd.
- En skriftlig vårdplan ska finnas.  
Rekommendation: Använd.
- Kontaktsjuksköterskan bör vara med vid information om misstänkt diagnos.  
Rekommendation: Använd.
- Rutiner för aktiv överlämning mellan kontaktsjuksköterskor vid byte av vårdgivare ska utformas.  
Rekommendation: Använd.

### 12.1.1 Fasta vårdkontakter

Under hela sjukdomsförloppet behöver patient och närstående en vårdkontakt att vända sig till med frågor och problem. En fast vårdkontakt ska vara såväl namngiven kontaktsjuksköterska som namngiven läkare.

Diagnosspecifik kunskap hos de fasta vårdkontakterna är viktig för att ge råd och vara till hjälp vid de speciella behov som finns. Kontaktsjuksköterskans arbetsfunktion finns beskriven på [Regionala cancercentrums webbplats](#)

*Patientrepresentanterna uppfattar kontaktsjuksköterskan som en viktig och tillgänglig funktion för stöd och uppmuntran till patienten och de närstående. Funktionen är viktig för kontinuiteten då kontaktsjuksköterskan samordnar kontakten mellan olika vårdnivåer och uppfattas lämna rätt besked vid rätt tidpunkt. Att ha en*

*kontaktperson är viktigt. När funktionen saknas eller tillgängligheten brister (i samband med exempelvis begränsade telefontider eller semester) uppfattas det som negativt.*

### 12.1.2 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja (för patienten och de närstående) krävs att alla överlämningar är aktiva.

Begreppet ”aktiva överlämningar” saknar tydlig definition, men kan ses som en vårdövergång specifikt för cancervården. Vårdövergångar (engelskans care transitions, handovers, transitional care) definieras som en rad åtgärder vilka syftar till att säkerställa samordning och kontinuitet i vården för patienter som överförs mellan olika vårdnivåer/instanser [322]. Detta innebär att samtlig vårdpersonal ansvarar för att information inom sitt ansvarsområde överförs/tas emot av motsvarande profession i nästa instans, vilken därefter ska ta över ansvaret.

”Aktiva överlämningar” är ett viktigt arbetssätt i cancervården och på Cancercentrum i samverkans hemsida [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se) förklaras begreppet/arbetssättet. ”Aktiv överlämning” innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med den kommande vårdgivaren. Den vårdgivare som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras av aktuell vårdgivare, oavsett vem som startat åtgärden eller insatsen. Mottagande instans kan finnas inom specialistsjukvård, primärvård eller kommunal vård. Byte av ansvarig vårdgivare ska tydligt framgå i journalen och i patientens ”Min vårdplan”.

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/>

I kontaktsjuksköterskans uppdrag står att denne ansvarar för aktiva överlämningar till en eventuell ny kontaktsjuksköterska. <http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>

*Patientrepresentanterna beskriver att aktiva överlämningar är viktiga för känslan av trygghet. Det gör att de inte känner sig borttappade i systemet och slipper vara osäkra på vem som ska kontaktas vid behov.*

### 12.1.3 Information och fortlöpande dialog under sjukdomsförloppet

Trots kunskapen om värdet av information visar studier att många patienter inte får den information de efterfrågar [323, 324]. Under utredningsfasen ska tid finnas för ett eller flera uppföljande samtal för att kunna ge svar på undersökningsresultat och informera om nästa steg. Vid diagnosbeskedet bör individuellt anpassad saklig information ges om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att patienten kan göra ett välgrundat ställningstagande om behandlingen. Det är önskvärt att diagnosbeskedet ges av den ansvariga läkaren tillsammans med kontaktsjuksköterskan. Under den fortsatta vården behövs en individuellt anpassad fortlöpande dialog kring sjukdomsutveckling och skiftande mål, från eventuell kuration till sjukdomsbromsande och symtomlindrande fokus. Framgångsrik patientinformation och -kommunikation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [325, 326]. Den muntliga informationen bör kompletteras med skriftlig information [327].

Patienten har rätt att få en individuell skriftlig vårdplan, benämnd ”Min vårdplan”. Detta dokument följer patienten genom vårdprocessen och ska uppdateras vid behov. På Cancercentrums hemsida finns mer att läsa om ”Min vårdplan”

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>.

*Patientrepresentanterna önskar en skriftlig vårdplan oavsett vilket behandlingsalternativ som är aktuellt. Den skriftliga vårdplanen underlättar vårdprocessen för både patienten och de närstående. Om en skriftlig vårdplan skapas är det viktigt att den efterföljs och uppdateras kontinuerligt. Mängden information och när den önskas kan skilja sig åt mellan olika patienter, men också mellan patienten och de närstående. Informationsbehovet kan också förändras. Vårdpersonalen ska vara uppmärksam på hur mycket patienten vill att närstående ska veta.*

## 12.2 Att främja livskvalitet genom symtomlindring

### Sammanfattning och rekommendationer

- Den hälsorelaterade livskvaliteten bör mätas och symtomen skattas under sjukdomsprocessen.  
Rekommendation: Använd.
- Patienten bör ha kännedom om vilka symtom som ska föranleda kontakt med vårdgivare.  
Rekommendation: Använd.
- All behandling bör anpassas efter den sjukdomsfas patienten befinner sig i.  
Rekommendation: Använd.
- Ett multidisciplinärt omhändertagande bör användas i komplexa situationer.  
Rekommendation: Använd.

### 12.2.1 Hälsorelaterad livskvalitet

Det rekommenderas att använda validerade instrument för att mäta hälsorelaterad livskvalitet regelbundet. Ett av de mest använda instrumenten för att bedöma hälsorelaterad livskvalitet hos cancerpatienter är framtaget av den europeiska organisationen för forskning och behandling av cancer, EORTC QLQ-C30 [328]. Instrumentet innehåller generella kärnfrågor och bör kompletteras med sjukdomsspecifika moduler. Försök har gjorts att skapa en sjukdomsspecifik bilaga [329] som komplement till EORTC QLQ-C30, men en sådan finns idag inte tillgänglig på [EORTC:s hemsida](#). Emellertid kan EORTC QLQ-HCC18 [330] användas som komplement även för patienter med cancer i gallvägarna.

### 12.2.2 Bedöma och behandla symtom under sjukdomsförloppet

Regelbundna mätningar hjälper vårdpersonalen att utvärdera behandlingar, individbasera vården, fokusera på rätt saker och skapa möjlighet att försöka lindra symtom på ett tidigt stadium. Vid nybesök, inläggning på sjukhus och i samband med uppföljning och behandling bör patienten bedömas standardiserat så att problem och symtom kan identifieras, åtgärdas och utvärderas.

Rekommendationen är att använda validerade symtomskattningsinstrument. Ett enkelt instrument för att bedöma flertalet symtom utifrån NRS-skala (Numeric Rating Scale) 0–10 är ESAS [331]. Distresstermometern och Hälsoskattning för cancerrehabilitering är ytterligare exempel på validerade symtomskattningsinstrument.



De nationella vårdprogrammen för palliativ vård samt cancerrehabilitering ger omfattande vägledning om allmänna aspekter kring symtomlindring och stöd, [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se). Det är angeläget att all symtomlindrande behandling anpassas efter den sjukdomsfas patienten befinner sig i, och att flera professioners kompetens efterfrågas i komplexa situationer.

### 12.2.2.1 Ikterus

Ikterus (gulsot) på grund av gallvägsstas är ett vanligt debutsymtom vid gallgångsmalignitet. Ofta, men inte alltid, är gallvägsstas förenat med klåda. Avlastning av gallgången sker med plast- eller metallstent via ERCP (endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi) eller PTC (perkutan transhepatisk kolangiografi), se kapitel 5.3 Gallvägsavlastning. Vid framgångsrik avlastning sjunker bilirubinnivån inom något dygn, men normalisering av värdena kan, beroende på utgångsnivån, ta olika lång tid. Tecken på normalisering är att avföringen återfår normal färg och att urinen ljusnar. Om leverprover stiger igen efter lyckad avlastning och avklingande ikterus, kan stentmigration (stent ur läge), stentocklusion (tilltäppt stent) eller tumöröversväxt vid stentänden misstänkas. Ultraljud kan visa om vida gallvägar föreligger vilket talar för stentdysfunktion. Datortomografi kan vara att föredra för att avgöra om stenten är ockluderad (ingen luft i gallvägarna), om stenten migrerat eller om tumörväxt föreligger.

Ikterus kan också bero på parenkymskada eller utbredd levermetastasering där gallvägarna inte är vidgade. Denna ikterus avhjälps inte med avlastning.

### 12.2.2.2 Klåda

Klåda är ett besvärligt och obehagligt symtom som obehandlat påverkar patientens dagliga liv och livskvalitet negativt. Tidigt insatt behandling rekommenderas [332]. Klåda kan bero på olika orsaker. Utöver gallvägsstas kan klåda bero på bl.a. torr hud, eksem, systemsjukdomar och läkemedelsbehandling, och kan ses som ett paramalignt fenomen. För att bedöma om klåda föreligger ska patienten tillfrågas rutinmässigt. Hudkostymen bör inspekteras regelbundet med avseende på rivmärken.

Vid klåda beroende på gallvägsstas är snar avlastning den mest angelägna åtgärden. I avvaktan på ERCP/PTC, innan full effekt av avlastning eller när patienten är för medtagen för att kunna genomgå ytterligare avlastning måste klådan lindras med lokal eller systemisk farmakologisk behandling.

Lokal behandling med fuktbevarande kräm innehållande karbamid bör användas två till tre gånger dagligen. Kylbalsam och lokal spritlösning kan hjälpa för stunden, men är uttorkande och kan således ge klåda i sig på grund av torr hud. Rengöring med tvål bör, liksom varma bad, undvikas på grund av den uttorkande effekten. Huden torkas med mjuka handdukar eller hårtork på sval nivå. Rivande bör undvikas. Kortklippta, filade naglar och bomullsvantar kan avhjälpa att patienten river sig och får sår. Natttid bör sovrummet hållas svalt för att undvika svettning.

Val av systemisk läkemedelsbehandling måste göras utifrån var i sjukdomsskedet patienten befinner sig och med hänsyn tagen till bieffekter och möjlig administrationsväg

Farmakologiskt behandlingsförslag vid klåda, se bilaga 1.



### 12.2.2.3 Smärta

Smärta förekommer i varierande omfattning vid gallvägscancer, beroende på tumörutbredning och vilka vävnader/organ som engageras. Smärtupplevelsen påverkas också av psykiska och sociala faktorer, varför det behövs en helhetssyn på patienten och dennes situation.

Smärtan vid gallvägscancer kan orsakas av tumörväxt i levern med smärta under höger arcus eller höger flank. Smärtan kan också stråla upp mot höger skulderblad, s.k. referred pain. Obstruktion av gallvägarna kan ge koliksmärta, vilket även kan förekomma vid obstruktion av tunntarm t.ex. beroende på retroperitoneal växt eller peritonealkarcinos. I avancerat stadium av sjukdomen kan retroperitoneal tumörväxt ge en neuropatisk smärta. Vid val av läkemedel är basbehandlingen långtidsverkande opioid peroralt och snabbverkande opioid att ta vid behov. Förstoppning är en ofrånkomlig biverkan och måste förebyggas. NSAID liksom kortikosteroid är också effektivt mot leverutlöst smärta då det ofta finns en inflammatorisk komponent i smärtan. Vid neuropatisk smärta har opioid otillräcklig effekt och behandlingen bör då kombineras med gabapentin eller amitripylin. Metadon är ett specialistpreparat och kan i dessa lägen vara ett alternativ men ska i så fall hanteras av smärtspecialist eller specialist i palliativ medicin.

Vid svår smärta, som inte låter sig lindras, bör smärtspecialist eller palliativmedicinare konsulteras.

### 12.2.2.4 Kolangit

Kolangit är en infektion i gallvägarna orsakad av bakterier. Dessa tillväxer när gallan inte dräneras adekvat till tarmen. Det kan bero på hinder såsom förträngning i gallgången eller återflöde av galla från tunntarmen till gallgången. Patienter med cancer i gallgången eller med avancerad gallblåsecancer riskerar att utveckla kolangit efter avlastning med stent eller operation med hepatikojejunostomi. Konkrementbildning i gallvägarna bidrar till tilltäppta gallgångar eller stentar, dvs. ökar risken för kolangit [333].

Akut kolangit kan vara livshotande då sepsis (blodförgiftning) snabbt kan utvecklas. Risken för sepsis är högre hos patienter med kolangit orsakad av cancer. Symtom på kolangit är slängande feber, ikterus och smärta under höger arcus. Blodprover visar förhöjda vita blodkroppar, bilirubin och ALP [333]. Även CRP och pro-kalcitonin är förhöjt.

Långtidsbehandling med antibiotika i profylaktiskt syfte för patienter med stent anses inte indicerat, däremot kan patienter förses med ett lämpligt antibiotikum för egen administrering vid symtom på kolangit. Detta kräver att patienten är knuten till en vårdinstans för snabb återkoppling och uppföljning. Symtomen, som ska föranleda kontakt med vårdgivare vid akut kolangit, bör finnas beskrivna i "Min vårdplan". Det är viktigt att tidigt identifiera patienter med risk att utveckla akut kolangit eller sepsis som behöver söka sjukvård för observation och eventuell behandling. Tiden är viktig för en säker och effektiv behandling, ökar möjligheten till positiva resultat och förebygger komplikationer [333]. En snabb försämring kan ske varför det bör finnas en rutin för att säkra blododling och tidig antibiotikabehandling. Eventuell smärta behandlas med analgetika. Vid återkommande feberepisoder bör hinder uteslutas. Vid stegrade leverprover kan det behövas stent eller restent.

*Patientrepresentanterna upplever en stor kunskapsbrist om vård vid kolangit och avlastande yttre dränage hos andra än specialiserade kirurgiska kliniker. Det upplevs jobbigt att behöva söka akutsjukvård vid återkommande kolangitattacker där väntan på rätt vård kan bli lång.*

### 12.2.2.5 Fatigue (trötthet)

Fatigue (trötthet) är ett mycket vanligt symtom vid cancer. För bedömning och råd hänvisas till nationellt vårdprogrammet för palliativ vård samt nationellt vårdprogram cancerrehabilitering, [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se). Leversvikt ger uttalad trötthet. Avlastning av gallvägarna kan mildra symtomen.

*Patientrepresentanterna beskriver tröttheten som ett mycket uttalat symtom. Energin kom tillbaka när bilirubinnivån normaliserades.*

### 12.2.2.6 Besvär från mag-tarmkanalen

Det krävs ett strukturerat nutritionsomhändertagande för ett effektivt och säkert omhändertagande genom sjukdomsförloppet (Socialstyrelsen 2011). Nutritionsstöd med näringsdrycker, enteral eller parenteral nutrition kan vara aktuellt. Dietistmedverkan i vårdteamet är angeläget. Det finns inga allmänna kostrekommendationer till patienter med cancer i gallvägarna. Råden blir individuella beroende på symtom, behov av optimering inför behandling eller fas i sjukdomsprocessen.

Viktnedgång bör undvikas för att optimera allmäntillståndet. I samband med ikterus och kolangitepisoder påverkas aptiten vilket kan leda till viktnedgång. Kolangitepisoder behandlas ofta med antibiotika. Då är svampinfektion i munhålan vanligt och leder ofta till matleda i sig. Uppmana patienten till god munhälsa (se <http://www.vardhandboken.se/Texter/Munhalsa/Oversikt/>) och vid behov kan peroral svampbehandling med Fluconazol vara aktuellt.

I samband med tumörsjukdom i gallvägarna är illamående vanligt. Däremot ger det inte ofta upphov till kräkningar. Förutom sjukdomen och leverpåverkan kan läkemedel, t.ex. opioidbehandling, elektrolytrubbning eller förstoppning leda till illamående.

Tumörväxt i ligamentum hepatoduodenale och ner mot pars descendens duodeni kan ge upphov till tilltagande strikturering och en långsamt tilltagande ventrikelretention. Patienten har då illamående som successivt övergår i kräkningar, till slut av kaskadkaraktär. Många patienter anpassar sig och äter allt mindre vilket gör att de stora kräkningarna uteblir tills det är helt stopp. Duodenalobstruktionen kan också uppkomma p.g.a. retroperitoneal tumörväxt eller peritonealkarcinos.

Sjukvårdspersonal ska vara observant på tecken på ventrikelretention eller duodenalobstruktion som hicka, rapningar, reflux, nattlig hosta och tidig mättnadskänsla. Vid misstanke om ventrikelretention ger datortomografi diagnos. Vid tecken på ventrikelretention ska patienten uppmanas till noggrann munvård och höjd huvudända i sängen för att undvika aspiration. Ventrikeln kan behöva avlastas med sond. Nutritionsstatus bör utvärderas. Om patientens allmäntillstånd medger, kan stentning av duodenum eller operation med gastroenteroanastomos övervägas.

Duodenalstent är ett rör av böjligt metallnät som håller upp ett lumen i det strikturerande partiet. Stentning görs endoskopiskt med röntgengenomlysning. När patienten är multisjuk eller stentning inte är möjligt kan avlastande gastrostomi vara en god symtomlindring som tillåter patienten att dricka och tugga mjukt [141]. Tillägg av att tät upprepad nutritionsbedömning är viktig då patienter med avlastande gastrostomi inte sällan blir malnutrierade. Kontinuerlig tömning av magsäcksinnehåll kan leda till rubbningar i elektrolytbalansen.



### 12.2.2.7 Blödning

Tumörgenombrott kan ske till gallgång eller tarmlumen och yttrar sig som en gastrointestinal blödning med hematemes (blodig kräkning), melena (blod i avföring) och sjunkande blodvärde. Vid leverkapselnära tumörväxt kan blödning också ske till bukhåla. Eventuell diagnostisk och terapeutisk åtgärd måste ställas i relation till vilken fas av sjukdomen patienten befinner sig i.

### 12.2.2.8 Ascites

Ascites är ett sent symtom vid avancerad cancer. Det kan bero på portal hypertension och vara delvis behandlingsbart med diuretika. Om ascites är refraktär till diuretika eller beroende av peritoneal karcinos kan tappning lindra symtomen vid utspänd buk med tryckkänsla, andningssvårigheter och svårigheter att röra sig. Vid upprepade behov av intermittenta tappningar kan ett permanent tunnulerat ascitesdrän vara aktuellt. Tappning kan därefter ske vid behov i öppenvård eller hemsjukvård utan punktion [334].

### 12.2.2.9 Symtom i sen palliativ fas

Patienter i sen palliativ fas av gallvägscancer är som regel märkta av sjukdomen med mer eller mindre uttalad avmagring, svullnad av armar och ben och nedsatt muskelkraft. I detta skede av sjukdomen är lindring av symtomen och god omvårdnad liksom stöd till de närstående av högsta prioritet. Patienten är till största delen sängliggande, med liten ork och är kanske inte helt orienterad. Om brytpunktssamtal inte hållits tidigare måste detta göras nu för att få en samstämmighet mellan patienten, de närstående och vårdpersonalen om vad som kan förväntas och var vården ska beredas <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-varld/brytpunktssamtal/>

Om klåda eller kolangit uppträder kan det vara en svår avvägning om patienten ska utsättas för ett försök till ytterligare avlastning. Vid utbredd strikturering i gallvägarna kan flera, yttre dränager krävas för att ge tillräcklig dränering vilket inte säkert innebär en livskvalitetsvinst för patienten [335]. Målsättningen bör då i stället vara att lindra symptom på annat sätt.

I livets slutskede har parenteral nutrition ingen plats. Kortison kan dock stimulera aptiten, ge lite mer ork och öka välbefinnandet. Det kan ges i kortare kurer eller i en låg underhållsdos efter en kortare högdosbehandling. Beakta dock kortisonets biverkningar och anpassa dosen efter den förväntade överlevnaden [336].

Vid vård i livets slut efter brytpunkt kan smärtlindring och annan symtomlindring behöva ges som subkutana injektioner och ska vara ordinerad för att ges vid behov. Onödig medicinering sätts ut och eventuella kontroller omvärderas.

Angående symtomlindring i livets slut kan poängteras att parenteral tillförsel av läkemedel ofta kan behövas tidigare i förloppet, än bara den absolut sista tiden.

## KAPITEL 13

# Cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se [det nationella vårdprogrammet för rehabilitering](#).

### 13.1.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

### 13.1.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

*Patientrepresentanterna önskar diagnosspecifika specialistkompetens hos berörda stödpersoner.*

## KAPITEL 14

# Psykosocialt omhändertagande

Cancerpatientens process, oavsett senare diagnostiserad typ av cancer, inleds ofta med debut av symtom som inger oro om cancer och som leder till att patienten söker vård på vårdcentral eller sjukhus. Under utredningstiden, oavsett utfallet av utredningen, finns likartade behov av t.ex. kontinuitet, information, delaktighet, trygghet, psykosocialt stöd, symtomlindring och närstående-stöd. Beroende på utredningens resultat avseende typ av cancer, tumörstadium, vårdens möjligheter och patientens förutsättningar föreslås patienten därefter en behandlingsplan, framtagen och diskuterad på en multidisciplinär konferens (se kapitel 8 Multidisciplinär konferens).

För att stödja patienten och de närstående på bästa sätt är det angeläget att teamet har en samstämmighet i vårdens mål. God symtomlindring, kontinuitet, välavvägd information, välfungerande kommunikation i vårdkedjan och tillgänglighet är förutsättningar som hjälper patienten och de närstående att ha realistiska föreställningar och vara i fas med sjukdomsutvecklingen. Det i sin tur underlättar för patienten och de närstående att hantera den kris som svår sjukdom och annalkande död utlöser.

Livskvalitet är en viktig fråga vid en diagnos där överlevnaden är begränsad (se kapitel 4 Naturalhistoria). Den centrala frågan för många patienter som inte kan erbjudas kurativ behandling är hur livskvaliteten kan behållas eller förbättras. Att kunna ha kvar sociala kontakter och ett normalt liv blir viktigt. Patienter med cancer drabbas ofta av emotionella reaktioner av varierande grad under olika faser av sjukdomsförloppet. Det är därför viktigt att tidigt uppmärksamma psykologiska, sociala och psykosociala symtom och dess olika orsaker för att på bästa sätt kunna hjälpa patienten och de närstående [337] (se kapitel 12 Understödjande vård). Alla patienter bör erbjudas kontakt med kurator. Många patienter drabbas av ångest [338]. För att bedöma ångest hänvisas till [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

## 14.1 Närstående

För närstående är sjukdomstiden en påfrestande period med rollförändringar och svårigheter att stödja den sjuke, men också en sorg över den förändrade livssituationen. Stöd till närstående kan innebära både information om vad som händer och emotionellt stöd i form av samtal. De närstående kan behöva prata med någon om sin egen sorg, hur de kan samtala med den sjuke, men också hur de kan samtala med barnen om deras sorg [339]. Samtalen behöver inte alltid leda till något resultat, utan kan vara avlastande för den närstående. Information från sjukvården behövs även om vilka resurser som finns att tillgå i samhället som kan underlätta familjens situation, exempelvis hemsjukvård, hemtjänst och närståendepenning. För mer information om närståendepenning och barn som anhörig hänvisas till de nationella vårdprogrammen för [cancerrehabilitering](#) och [palliativ vård](#).

*Patientrepresentanterna lyfter vikten av stöd för närstående.*

## KAPITEL 15

## Omvårdnadsaspekter

**Sammanfattning och rekommendationer**

Omvårdnadsdiagnoser bör utgöra grunden för valet av omvårdnadsåtgärder.

Rekommendation: Använd förmodligen.

**15.1 Bekräftande omvårdnad**

Patientens ”min vårdplan” kan hjälpa sjuksköterskan att stödja patienten utifrån dess egna resurser (önskemål, förväntningar och förmågor) och leder till en personcentrerad vård av personer med gallvägscancer. ”Min vårdplan” hjälper till att skapa en kontinuitet genom vårdkedjan där patientens självbestämmande ses som en likvärdig del i beslutsfattandet kring planerad vård och eventuell behandling. Patientens självbedömning tas till vara och den bekräftelse vårdpersonalen kan ge patienten, i samband med upprättandet av ”min vårdplan”, syftar till att stärka patientens positiva självbedömning och reducera det negativa. Bekräftande omvårdnad är en vård på personnivå utifrån en helhetssyn på människan där god omvårdnad inrymmer kvaliteter såsom delaktighet, kontinuitet, integritet och självbestämmande [340]. Dessa kvalitetsindikatorer för god vård syftar till att främja människans väl och stämmer överens med [Socialstyrelsens rekommendationer](#). Omvårdnadshandlingar för människans väl som medför förbättringar för patienten och undviker försämringar eller behåller status quo, kan beskrivas som hälsa och utvärderas som livskvalitet, meningsfullt liv och välbefinnande [340].

*Patientrepresentanterna anser att det är kvalitetsindikatorer för god vård som är viktigast att belysa även i ett diagnosspecifikt vårdprogram.*

**15.2 Skötsel av yttre gallvägsdränage (PTC-dränage)**

För att planera omvårdnadsåtgärder är det viktigt att veta var det yttre dränaget ligger (i gallgång eller förbi tumör till tarm) och om en stent är inlagd. Dränaget kan behöva spolats och antalet gånger per dag är individuellt. Ett PTC-dränage spolats med aseptisk teknik. Mängden koksaltlösning som ska administreras beror på var dränaget är placerat. Då dränaget är placerat i gallgången bör förbandet vara väl täckt. Detta för att undvika bakterier till gallan vilket ökar risken för kolangit. Omläggning bör ske regelbundet, minst en gång/vecka, för inspektion av dränagets läge, instickställe och huden däromkring. Dränaget kan vara öppet och kopplat till en påse eller vara stängt. Ett öppet dränage leder till förlust av gallsalter och dränaget är på sikt en ökad infektionsrisk.

**15.2.1 Att leva med yttre gallvägsdränage (PTC-dränage)**

Upplevelsen av att leva med yttre PTC-dränage är individuell. Vid en fungerande avlastning lindras gulsoten (ikterus) och eventuell klåda kan minska [335] (se Kapitel **Fel! Hittar inte referensskälla.**). Smärtan kan vara problematisk framför allt då dränaget placerats i anslutning till revben eller genom pleura. Dränaget kan även orsaka förändrad kroppsuppfattning. Vid besvär



med upprepade läckage skapas ett beroende av andra då hjälp med omläggning krävs av närstående eller hemsjukvård/öppenvård. Läckage påverkar hygien, försvårar klädval och kan leda till olustkänsla. Dränaget kan också begränsa rörelseförmågan och påverka samlivet med partnern [341, 342].

## 15.3 Omvårdnadsdiagnoser

Omvårdnadsdiagnoser kan optimera valet av åtgärder vilka skapar förutsättningar att nå önskade resultat. Omvårdnadsdiagnoser enligt NANDA-I (North American Nursing Diagnosis Association International) baseras på en klinisk värdering av en individs faktiska eller potentiella hälsoproblem, utifrån livsprocesser, familj, social gemenskap och anpassning till samhället. Varje diagnos har en kod kopplad till sig för att information enkelt ska gå att utvinna från databaser [343].

Det finns olika typer av omvårdnadsdiagnoser och de vanligaste är:

- problemdiagnos  
befintligt hälsoproblem hos patienten där omvårdnad ska kunna hjälpa patienten att hantera problemet
- riskdiagnos  
potentiellt hälsoproblem med intentionen att förebygga
- resursdiagnos  
de resurser patienten har att klara sina behov i relation till hälsoproblemet. Fokus ligger på patientens styrkor i stället för svagheter.

I bilaga 2 framgår viktiga omvårdnadsdiagnoser för patienter som omfattas av detta vårdprogram.

## 15.4 Perioperativ vård

### Sammanfattning och rekommendationer

- Monitorering och korrigering av elektrolytrubbning är nödvändig postoperativt.  
Rekommendation: Använd.
- Blodsockernivån bör kontrolleras regelbundet efter leverresektion och åtgärder genomförs för att undvika och korrigera ett för högt blodsocker.  
Rekommendation: Använd förmodligen.
- Vid behov av näringstillskott är enteral tillförsel att föredra framför parenteral.  
Rekommendation: Använd förmodligen.
- Värdera eventuell koagulopati inför inläggning och avveckling av centralvenös access och epiduralkateter.  
Rekommendation: Använd.



Det är viktigt att vårdpersonalen har rutiner för att identifiera patienter med svikt i vitala funktioner eller som inte följer förväntat vårdförlopp. På så sätt kan åtgärder sättas in tidigt i vårdförloppet innan tillståndet blivit kritiskt, och vårdplanen uppdateras och individanpassas. Inom slutenvården kan det röra sig om mindre avancerade insatser som utförs på vårdavdelning, men också att patienten flyttas till en avdelning med möjlighet till bättre övervakning, exempelvis en intermediär-/intensivvårdsavdelning. Vårdpersonalens omhändertagande av en patient som sviktar har avgörande betydelse för patientens prognos [344].

En ökad mängd komplexa resektioner utförs på äldre samt på högriskpatienter. En individuellt anpassad vård, baserad på bl.a. patientens allmäntillstånd (ECOG- och ASA-klass), leverfunktion (Child-Pugh-score) och näringsstatus, är avgörande för att minska risken för postoperativa komplikationer och för att uppnå bästa möjliga resultat.

### 15.4.1 Vätske- och elektrolytbalansen

Under den första postoperativa tiden efter leverresektion ses en störning i vätske- och elektrolytbalansen. Nedsatt leverfunktion kan påverka detta ytterligare. Monitorering och korrigering av elektrolytrubbning är därför nödvändig postoperativt [345].

### 15.4.2 Nutrition

Den första postoperativa perioden är en katabol fas. Hypoglykemi kan förekomma vid leversvikt, men vanligare är hyperglykemi orsakad av stress och postoperativ insulinresistens. Blodsockernivån bör kontrolleras regelbundet och regleras i syfte att undvika negativ påverkan av det postoperativa förloppet.

Näringsstöd under denna fas är av största vikt för adekvat leverregeneration och postoperativ återhämtning. Alla patienter bör ha en upprättad nutritionsplan med energibehov och uppsatta mål för den perioperativa vården baserad på bedömt nutritionsstatus, leverfunktion och aktuellt allmäntillstånd. Preoperativt välnutrierade icke-cirrotiska patienter behöver inga specifika nutritionsinsatser och bör tidigt starta med peroral tillförsel av mat och dryck. Patienter som bedömts malnutrierade eller med nedsatt leverfunktion (cirros eller steatos) och som opererats med stor leverresektion behöver extra näringsstillskott [345]. Enteral tillförsel är att föredra jämfört med parenteral, då enteral resulterar i färre vårdrelaterade infektioner såsom sår- och kateterrelaterade infektioner. Näringsstillskott via enteral nutrition har även visat sig leda till bättre postoperativt immunförsvar jämfört med parenteral tillförsel. Rekommendationen är därför att använda enteral näringstillförsel i samtliga fall då det inte är kontraindicerat. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673601065783>)

### 15.4.3 Koagulationsrubbning

Rubbning i koagulationsfaktorerna PK-INR, APT-tid och trombocyter är vanligt efter leverkirurgi. Ett samband ses med storleken på leverresektionen. Orsaken till detta tolkas som såväl en minskning i syntesfunktionen av kvarvarande lever som utspädning av blodet och förbrukning av koagulationsfaktorer. Postoperativ koagulopati är mest uttalad postoperativt dag 2–5. Vid avveckling av exempelvis centralvenösa accesser och epiduralkatetrar är det viktigt att ta hänsyn till eventuell postoperativ koagulopati [345].



#### 15.4.4 Postoperativ smärtlindring

Optimal postoperativ smärtlindring är nödvändig för tidig mobilisering och förbättrad respiratorisk förmåga. En individuellt anpassad smärtlindring rekommenderas och kan bestå av intravenös opioid, "icke-opioid"-injektion, kontinuerlig eller singeldos av epidural analgesi och injektion av lokalbedövning i operationssåret till dess att patienten har möjlighet att ta perorala analgetika [\[345\]](#).

Smärtlindring med epiduralanalgesi möjliggör postoperativ smärtlindring utan att opioider är bas för medicineringen. Riskerna med epiduralkateter såsom epiduralhematom, epiduralabscess och skada på spinalkanalerna ökar efter hepatektomi p.g.a. koagulationsbildningen [\[345\]](#).

NSAID rekommenderas inte rutinmässigt efter hepatektomi vid risk för leversvikt eller för patienter med njursvikt p.g.a. risken för blödning och hepatorenalt syndrom.

Postoperativ leverfunktion avgör om paracetamol kan ges efter leverresektion.

Storleken på resektionen har betydelse för nedbrytningen av opioider; större resektionsvolym leder till sämre nedbrytning. Morfinmetaboliter utsöndras sämre vid nedsatt njurfunktion vilket ibland har klinisk relevans. Metabolismen av oxycodon, hydromorfon och fentanyl påverkas mindre av nedsatt njurfunktion och är ett bättre alternativ för patienter med cirros och nedsatt njurfunktion. Det är viktigt med noggrann övervakning för identifiering av eventuell överdosering och biverkningar av opioider [\[345\]](#).

#### 15.4.5 Infektion

Infektion är den vanligaste komplikationen efter resektion. Det ska finnas rutiner för att minska postoperativa infektioner, såsom tidig mobilisering, intensiv andningsträning, noggrann skötsel och snar avveckling av venösa accesser. Det är viktigt att tidigt identifiera infektionen (vitalparametrar) och utreda infektkällan.

## KAPITEL 16

# Palliativ vård

## Sammanfattning och rekommendationer

- Behandlingsbeslut, också i palliativt skede, bör diskuteras och fattas vid en multidisciplinär konferens där också läkare med palliativ kompetens ska delta.  
Rekommendation: Använd förmodligen.
- Att hålla ett brytpunktssamtal är viktigt för att utforma vården enligt patientens önskan och avstå åtgärder som inte är till gagn för patienten.  
Rekommendation: Använd.

Palliativ vård definieras enligt det nationella vårdprogrammet i palliativ vård 2012–2014 och av Socialstyrelsen som: ”Hälso- och sjukvård i syfte att lindra lidande och främja livskvaliteten för patienter med progressiv, obotlig sjukdom eller skada och som innebär beaktande av fysiska, psykiska, sociala och existentiella behov samt organiserat stöd till närstående”.

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-vard/varprogram/>

Palliativ vård bygger på ett förhållningssätt där man betonar en helhetssyn, liksom att leva med värdighet och största möjliga välbefinnande till livets slut. Vården syftar vare sig till att förlänga eller förkorta livet utan till att förebygga och lindra symtom genom tidig upptäckt, noggrann analys och bejakande av helheten. Vården bedrivs i multiprofessionella team för att täcka bredden av behov. Vården kan ges både tidigt och sent under en sjukdomsperiod, dvs. under både tidig och sen palliativ fas.

Det är visat från andra cancerdiagnoser att en palliativ insats tidigt i förloppet kan påverka såväl livskvalitet som överlevnad, och det finns därför all anledning att tidigt efter diagnosen engagera palliativ kompetens [346]. Att palliativa konsultfunktioner inrättas vid kirurg- och onkologkliniker får därför anses angeläget liksom att patienter får kontakt med hemsjukvårdsteam för att minimera tiden på sjukhus.

I den tidiga palliativa fasen är patienten som regel i ett gott allmäntillstånd, med ett gott nutritionsstatus och enstaka symtom från ett begränsat organ. I denna fas av sjukdomen övervägs som regel cytostatikabehandling och intensiva åtgärder som gallvägsavlastning, sepsisbehandling och parenteralt nutritionsstöd. Vårdens syfte är då symtomlindring och livsförlängning.

I sen palliativ fas av sjukdomen är som regel fler organsystem engagerade av sjukdomen och allmäntillstånd liksom nutritionsstatus sämre. Den sena palliativa fasen övergår successivt i livets slutskede. I sen palliativ fas gagnar intensiva åtgärder inte säkert patienten utan tar kanske bara patientens tid och ork i anspråk. Det kan vara svårt att göra avvägningar mellan nytta och skada av eventuella åtgärder, och en diskussion mellan olika kompetenser är angeläget för att fatta rätt beslut. I den sena palliativa fasen och i livets slutskede läggs fokus helt och hållet på livskvalitet och inte livsförlängning. I övergången mellan sen palliativ fas och livets slutskede ska ett brytpunktssamtal hållas. Det är ett eller flera samtal mellan läkare, patient och närstående om att livets slut närmar sig och att den fortsatta vården är inriktad på symtomlindring, liksom en



planering för hur den sista tiden ska utformas. Med fördel kan en del av dessa frågor avhandlas redan tidigare under sjukdomstiden för att nu bli mer konkretiserade.

## KAPITEL 17

# Underlag för nivåstrukturering

Sedan november 2017 är kurativt syftande behandling vid perihilär gallgångscancer centraliserad till Sahlgrenska och Karolinska. Beslutet om nationell nivåstrukturering har fattats av RCC i samverkan. Varje vecka genomförs nationell konferens för fall som är aktuella, enligt bedömning vid regional behandlingskonferens.



## KAPITEL 18

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Utrednings- och behandlingsmetoderna ska successivt utvärderas. Dessutom ska vårdkvaliteten följas med följande kvalitetsindikatorer från kvalitetsregistret:

**Indikatorer för behandlingskvalitet**

*Åldersstandardiserad relativ överlevnad vid gallgångscancer.*

Mått: Åldersstandardiserad relativ överlevnad från diagnosdatum vid gallgångscancer.

Måltal: 75 % tvåårsöverlevnad efter kurativt syftande behandling.

*Tid från påvisad tumör till MDK*

Mått: Tid mätt i antal dagar definierat som tidpunktsdatum för radiologiskt påvisande av histopatologisk verifikation, till tidpunkt för multidisciplinär konferens där rekommendation om behandling kan ges. Obs skillnad i mätpunkt jämfört med SVF.

Måltal: Att MDK har genomförts med en mediantid <21 dagar.

*Tid från MDK till ingrepp*

Mått: Antal dagar från MDK till ingrepp.

Måltal: 21 dagars mediantid från diagnos till behandlingsstart.

*Tid från påvisad tumör till ingrepp*

Mått: Antal dagar från diagnos till ingrepp. Diagnos enligt definition i SweLiv.

Måltal: 43 dagars mediantid från diagnos till behandlingsstart

*Täckningsgrad gentemot cancerregistret*

Mått: Andel som finns registrerade i SweLiv i jämförelse med cancerregistret för diagnoserna gallblåsecancer samt gallgångscancer i levern (ICD-10 C239 samt C221).

Måltal: 90 % täckningsgrad gentemot cancerregistret för föregående år.

*Andel av patienterna som blir föremål för kurativt syftande behandling*

Mått: Andel av patienter med gallgångscancer som genomgår kurativt syftande ablativ behandling, resektion eller transplantation.

Måltal: 30 % ska bli föremål för kurativt syftande behandling.

Ledtider kommer också att mätas nationellt utifrån de mål som anges i det standardiserade vårdförloppet genom KVÅ-koder i landstingens vårdadministrativa system.

## KAPITEL 19

# Kvalitetsregister

### 19.1 Svenska registret för cancer i lever och gallvägar

Sedan 2009 registreras gallvägscancer i Svenska registret för cancer i lever och gallvägar (SweLiv), ett kvalitetsregister som använder sig av en webbaserad plattform (informationsnätverk för cancer, INCA). Täckningsgraden gentemot cancerregistret är > 90 %. Inrapporterande kliniker kan följa enhetens resultat och ledtider när man är inloggad. Registret ska innehålla kvalitetsindikatorer, relevanta variabler och identifiera förbättringsbehov, varför innehåll i vårdprogram och register samverkar. Årsrapporter, onlinerapport och mer information finns via [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)

### 19.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

Från och med 2024 behöver kliniker inte längre göra en canceranmälan för premaligna tillstånd. För dessa tumörer är det bara patologilaboratoriet som gör anmälan.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se).

## KAPITEL 20

## Referenser

1. Patel T. Cholangiocarcinoma--controversies and challenges. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(4):189-200.
2. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(9):512-22.
3. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer science*. 2010;101(3):579-85.
4. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014;383(9935):2168-79.
5. Bragazzi MC, Cardinale V, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Transl Gastrointest Cancer* 2012;1:21-32.
6. Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberghe W, Verslype C, et al. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology*. 2012;55(6):1876-88.
7. Ekbom A, Hsieh CC, Yuen J, Trichopoulos D, McLaughlin JK, Lan SJ, et al. Risk of extrahepatic bile duct cancer after cholecystectomy. *Lancet*. 1993;342(8882):1262-5.
8. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(1):146-59.
9. Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1994;3(3):209-12.
10. Hemminki K, Li X. Familial liver and gall bladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Gut*. 2003;52(4):592-6.
11. Van Dyke AL, Langhamer MS, Zhu B, Pfeiffer RM, Albanes D, Andreotti G, et al. Family History of Cancer and Risk of Biliary Tract Cancers: Results from the Biliary Tract Cancers Pooling Project. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2018;27(3):348-51.
12. Shin SR, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Rhee JC, Jang KT, et al. Can the growth rate of a gallbladder polyp predict a neoplastic polyp? *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(9):865-8.
13. Cairns V, Neal CP, Dennison AR, Garcea G. Risk and Cost-effectiveness of Surveillance Followed by Cholecystectomy for Gallbladder Polyps. *Archives of surgery*. 2012;147(12):1078-83.
14. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *American journal of surgery*. 2004;188(2):186-90.
15. Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, Cho JH, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(2):219-22.
16. Corwin MT, Siewert B, Sheiman RG, Kane RA. Incidentally detected gallbladder polyps: is follow-up necessary?--Long-term clinical and US analysis of 346 patients. *Radiology*. 2011;258(1):277-82.



17. Elmasry M, Lindop D, Dunne DF, Malik H, Poston GJ, Fenwick SW. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review. *International journal of surgery (London, England)*. 2016;33 Pt A:28-35.
18. Wiles R, Varadpande M, Muly S, Webb J. Growth rate and malignant potential of small gallbladder polyps--systematic review of evidence. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2014;12(4):221-6.
19. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, Vashist YK, Rafaelsen SR, Dewhurst C, et al. Management and follow-up of gallbladder polyps : Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery - European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *European radiology*. 2017;27(9):3856-66.
20. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2008;48(4):1106-17.
21. Alkhawaldeh K, Faltten S, Biersack HJ, Ezziddin S. The value of F-18 FDG PET in patients with primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma using visual and semiquantitative analysis. *Clinical nuclear medicine*. 2011;36(10):879-83.
22. Sangfelt P, Sundin A, Wanders A, Rasmussen I, Karlson BM, Bergquist A, et al. Monitoring dominant strictures in primary sclerosing cholangitis with brush cytology and FDG-PET. *Journal of hepatology*. 2014;61(6):1352-7.
23. Bjornsson E, Kilander A, Olsson R. CA 19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 1999;19(6):501-8.
24. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2011;54(5):1842-52.
25. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *Journal of hepatology*. 2002;36(2):151-6.
26. Bjornsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(3):502-8.
27. Gotthardt DN, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71(3):527-34.
28. Tischendorf JJ, Kruger M, Trautwein C, Duckstein N, Schneider A, Manns MP, et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 2006;38(7):665-9.
29. Buffet C, Fourre C, Altman C, Prat F, Fritsch J, Choury A, et al. Bile levels of carcino-embryonic antigen in patients with hepatopancreatobiliary disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1996;8(2):131-4.
30. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology*. 2000;31(1):7-11.
31. Lindberg B, Arnelo U, Bergquist A, Thorne A, Hjerpe A, Granqvist S, et al. Diagnosis of biliary strictures in conjunction with endoscopic retrograde cholangiopancreatography, with special reference to patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 2002;34(11):909-16.

32. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE, Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clinic proceedings*. 1993;68(9):874-9.
33. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1995;108(3):865-9.
34. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(1):40-7.
35. Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrumpf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):568-74.
36. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Rastegar N, Anders R, Maithel S, et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(6):1167-80.
37. Huang CS, Huang CC, Chen DF. Choledochal cysts: differences between pediatric and adult patients. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(7):1105-10.
38. Tsai MS, Lin WH, Hsu WM, Lai HS, Lee PH, Chen WJ. Clinicopathological feature and surgical outcome of choledochal cyst in different age groups: the implication of surgical timing. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008;12(12):2191-5.
39. Jan YY, Chen HM, Chen MF. Malignancy in choledochal cysts. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(43):100-3.
40. Song HK, Kim MH, Myung SJ, Lee SK, Kim HJ, Yoo KS, et al. Choledochal cyst associated the with anomalous union of pancreaticobiliary duct (AUPBD) has a more grave clinical course than choledochal cyst alone. *The Korean journal of internal medicine*. 1999;14(2):1-8.
41. Stain SC, Guthrie CR, Yellin AE, Donovan AJ. Choledochal cyst in the adult. *Annals of surgery*. 1995;222(2):128-33.
42. Bismuth H, Krissat J. Choledochal cystic malignancies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1999;10 Suppl 4:94-8.
43. Fumino S, Higuchi K, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. Clinical analysis of liver fibrosis in choledochal cyst. *Pediatric surgery international*. 2013;29(11):1097-102.
44. Suita S, Shono K, Kinugasa Y, Kubota M, Matsuo S. Influence of age on the presentation and outcome of choledochal cyst. *Journal of pediatric surgery*. 1999;34(12):1765-8.
45. Narayanan SK, Chen Y, Narasimhan KL, Cohen RC. Hepaticoduodenostomy versus hepaticojejunostomy after resection of choledochal cyst: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(11):2336-42.
46. Mabrut JY, Kianmanesh R, Nuzzo G, Castaing D, Boudjema K, Letoublon C, et al. Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: long-term results of the French Association of Surgery Multicenter Study. *Annals of surgery*. 2013;258(5):713-21; discussion 21.
47. Ono S, Fumino S, Shimadera S, Iwai N. Long-term outcomes after hepaticojejunostomy for choledochal cyst: a 10- to 27-year follow-up. *Journal of pediatric surgery*. 2010;45(2):376-8.

48. Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, Fujii H, Hamada Y, Kubota M, et al. Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2017;24(1):1-16.
49. Kamisawa T, Okamoto A. Biliopancreatic and pancreatobiliary refluxes in cases with and without pancreaticobiliary maljunction: diagnosis and clinical implications. *Digestion*. 2006;73(4):228-36.
50. Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, Araida T, Endo I, Kubota M, et al. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2013;20(5):472-80.
51. Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, Nobukawa B. Gallbladder carcinoma associated with pancreatobiliary reflux. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(40):6527-30.
52. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2003;10(4):288-91.
53. Sempoux C, Jibara G, Ward SC, Fan C, Qin L, Roayaie S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: new insights in pathology. *Seminars in liver disease*. 2011;31(1):49-60.
54. Choi BI, Lee JM, Han JK. Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *Abdominal imaging*. 2004;29(5):548-57.
55. Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Nishie A, Hirakawa M, et al. Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiology*. 2006;238(1):150-5.
56. Han JK, Choi BI, Kim AY, An SK, Lee JW, Kim TK, et al. Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2002;22(1):173-87.
57. Kim SA, Lee JM, Lee KB, Kim SH, Yoon SH, Han JK, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern--correlation with clinicopathologic findings. *Radiology*. 2011;260(1):148-57.
58. Kim SJ, Lee JM, Han JK, Kim KH, Lee JY, Choi BI. Peripheral mass-forming cholangiocarcinoma in cirrhotic liver. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(6):1428-34.
59. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009;50(3):791-8.
60. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(3):683-700.
61. Lim JH. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR American journal of roentgenology*. 2003;181(3):819-27.
62. Kim NR, Lee JM, Kim SH, An SK, Han CJ, Choi SH, et al. Enhancement characteristics of cholangiocarcinomas on mutiphasic helical CT: emphasis on morphologic subtypes. *Clinical imaging*. 2008;32(2):114-20.
63. Lee JW, Han JK, Kim TK, Kim YH, Choi BI, Han MC, et al. CT features of intraductal intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;175(3):721-5.
64. Kim JE, Lee JM, Kim SH, Baek JH, Moon SK, Yu IS, et al. Differentiation of intraductal growing-type cholangiocarcinomas from nodular-type cholangiocarcinomas at biliary MR imaging with MR cholangiography. *Radiology*. 2010;257(2):364-72.

65. Kim H, Lim JH, Jang KT, Kim MJ, Lee J, Lee JY, et al. Morphology of intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: radiologic-pathologic correlation. *Abdominal imaging*. 2011;36(4):438-46.
66. Lim JH, Kim YI, Park CK. Intraductal mucosal-spreading mucin-producing peripheral cholangiocarcinoma of the liver. *Abdominal imaging*. 2000;25(1):89-92.
67. Lim JH, Yoon KH, Kim SH, Kim HY, Lim HK, Song SY, et al. Intraductal papillary mucinous tumor of the bile ducts. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2004;24(1):53-66; discussion -7.
68. Ayuso JR, Pages M, Darnell A. Imaging bile duct tumors: staging. *Abdominal imaging*. 2013;38(5):1071-81.
69. Kang Y, Lee JM, Kim SH, Han JK, Choi BI. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement patterns on gadoxetic acid-enhanced MR images. *Radiology*. 2012;264(3):751-60.
70. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2003;3:25.
71. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of hepatology*. 2014;60(6):1268-89.
72. Li J, Kuehl H, Grabellus F, Muller SP, Radunz S, Antoch G, et al. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by dual-modality PET/CT. *Journal of surgical oncology*. 2008;98(6):438-43.
73. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Broering DC, Jenicke L, Schafer H, Buchert R, et al. FDG PET in the diagnosis of hilar cholangiocarcinoma. *Nuclear medicine communications*. 2001;22(12):1277-85.
74. Reinhardt MJ, Strunk H, Gerhardt T, Roedel R, Jaeger U, Bucerius J, et al. Detection of Klatskin's tumor in extrahepatic bile duct strictures using delayed 18F-FDG PET/CT: preliminary results for 22 patient studies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(7):1158-63.
75. Joo I, Lee JM. Imaging bile duct tumors: pathologic concepts, classification, and early tumor detection. *Abdominal imaging*. 2013;38(6):1334-50.
76. Yachimski P, Pratt DS. Cholangiocarcinoma: natural history, treatment, and strategies for surveillance in high-risk patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(2):178-90.
77. Morris-Stiff G, Bhati C, Olliff S, Hubscher S, Gunson B, Mayer D, et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: a 24-year experience. *Digestive surgery*. 2008;25(2):126-32.
78. Vitellas KM, Keogan MT, Freed KS, Enns RA, Spritzer CE, Baillie JM, et al. Radiologic manifestations of sclerosing cholangitis with emphasis on MR cholangiopancreatography. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2000;20(4):959-75; quiz 1108-9, 12.
79. Elsayes KM, Oliveira EP, Narra VR, Abou El Abbass HA, Ahmed MI, Tongdee R, et al. MR and MRCP in the evaluation of primary sclerosing cholangitis: current applications and imaging findings. *Journal of computer assisted tomography*. 2006;30(3):398-404.
80. Eun HW, Kim JH, Hong SS, Kim YJ. Malignant versus benign hepatic masses in patients with recurrent pyogenic cholangitis: MR differential diagnosis. *Abdominal imaging*. 2012;37(5):767-74.

81. Levy AD, Murakata LA, Rohrmann CA, Jr. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2001;21(2):295-314; questionnaire, 549-55.
82. Furlan A, Ferris JV, Hosseinzadeh K, Borhani AA. Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. *AJR American journal of roentgenology.* 2008;191(5):1440-7.
83. Pandey M, Sood BP, Shukla RC, Aryya NC, Singh S, Shukla VK. Carcinoma of the gallbladder: role of sonography in diagnosis and staging. *Journal of clinical ultrasound : JCU.* 2000;28(5):227-32.
84. Yoshimitsu K, Honda H, Shinozaki K, Aibe H, Kuroiwa T, Irie H, et al. Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the TNM system in patients who underwent surgical resection. *AJR American journal of roentgenology.* 2002;179(2):423-8.
85. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *Journal of the American College of Surgeons.* 2008;206(1):57-65.
86. Rodriguez-Fernandez A, Gomez-Rio M, Medina-Benitez A, Moral JV, Ramos-Font C, Ramia-Angel JM, et al. Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer. *Journal of surgical oncology.* 2006;93(8):650-64.
87. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, Vargo JJ, Parsi MA. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy.* 2014;79(5):783-9.
88. de Bellis M, Fogel EL, Sherman S, Watkins JL, Chappo J, Younger C, et al. Influence of stricture dilation and repeat brushing on the cancer detection rate of brush cytology in the evaluation of malignant biliary obstruction. *Gastrointestinal endoscopy.* 2003;58(2):176-82.
89. Pitman MB, Layfield LJ. Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: A review. *Cancer cytopathology.* 2014;122(6):399-411.
90. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, Genevay M, Stelow E, Mino-Kenudson M, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagnostic cytopathology.* 2014;42(4):338-50.
91. Kurtycz DF, Field A, Tabatabai L, Michaels C, Young N, Schmidt CM, et al. Post-brushing and fine-needle aspiration biopsy follow-up and treatment options for patients with pancreatobiliary lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *CytoJournal.* 2014;11(Suppl 1):5.
92. Adler D, Schmidt CM, Al-Haddad M, Barthel JS, Ljung BM, Merchant NB, et al. Clinical evaluation, imaging studies, indications for cytologic study and preprocedural requirements for duct brushing studies and pancreatic fine-needle aspiration: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *CytoJournal.* 2014;11(Suppl 1):1.
93. Layfield LJ, Ehya H, Filie AC, Hruban RH, Jhala N, Joseph L, et al. Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnosis of biliary and pancreatic lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *CytoJournal.* 2014;11(Suppl 1):4.
94. Layfield LJ, Dodd L, Factor R, Schmidt RL. Malignancy risk associated with diagnostic categories defined by the Papanicolaou Society of Cytopathology pancreaticobiliary guidelines. *Cancer cytopathology.* 2014;122(6):420-7.



95. Brugge W, Dewitt J, Klapman JB, Ashfaq R, Shidham V, Chhieng D, et al. Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions. *Diagnostic cytopathology*. 2014;42(4):333-7.
96. Stewart CJ, Mills PR, Carter R, O'Donohue J, Fullarton G, Imrie CW, et al. Brush cytology in the assessment of pancreatobiliary strictures: a review of 406 cases. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(6):449-55.
97. Selvaggi SM. Biliary brushing cytology. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2004;15(2):74-9.
98. Boldorini R, Paganotti A, Andorno S, Orlando S, Mercalli F, Orsello M, et al. A multistep cytological approach for patients with jaundice and biliary strictures of indeterminate origin. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(4):283-7.
99. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012;61(12):1657-69.
100. Sokolova IA, Halling KC, Jenkins RB, Burkhardt HM, Meyer RG, Seelig SA, et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2000;2(3):116-23.
101. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *The Journal of urology*. 2000;164(5):1768-75.
102. Gonda TA, Glick MP, Sethi A, Poneros JM, Palmas W, Iqbal S, et al. Polysomy and p16 deletion by fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of indeterminate biliary strictures. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(1):74-9.
103. Moon JH, Choi HJ. The role of direct peroral cholangioscopy using an ultraslim endoscope for biliary lesions: indications, limitations, and complications. *Clinical endoscopy*. 2013;46(5):537-9.
104. Moon JH, Terheggen G, Choi HJ, Neuhaus H. Peroral cholangioscopy: diagnostic and therapeutic applications. *Gastroenterology*. 2013;144(2):276-82.
105. Monga A, Ramchandani M, Reddy DN. Per-oral cholangioscopy. *Journal of interventional gastroenterology*. 2011;1(2):70-7.
106. Kawakami H, Kuwatani M, Etoh K, Haba S, Yamato H, Shinada K, et al. Endoscopic retrograde cholangiography versus peroral cholangioscopy to evaluate intraepithelial tumor spread in biliary cancer. *Endoscopy*. 2009;41(11):959-64.
107. Wani S, Shah RJ. Probe-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of indeterminate biliary strictures. *Current opinion in gastroenterology*. 2013;29(3):319-23.
108. Itoi T, Kamisawa T, Igarashi Y, Kawakami H, Yasuda I, Itokawa F, et al. The role of peroral video cholangioscopy in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *Journal of gastroenterology*. 2013;48(4):504-14.
109. Sugiyama H, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Ohtsuka M, Miyazaki M, Yokosuka O. Potential role of peroral cholangioscopy for preoperative diagnosis of cholangiocarcinoma. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2012;22(6):532-6.
110. Raju RP, Jaganmohan SR, Ross WA, Davila ML, Javle M, Raju GS, et al. Optimum palliation of inoperable hilar cholangiocarcinoma: comparative assessment of the efficacy of plastic and self-expanding metal stents. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(5):1557-64.

111. Paik WH, Park YS, Hwang JH, Lee SH, Yoon CJ, Kang SG, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;69(1):55-62.
112. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, Haba S, Eto K, Ehira N, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(2):242-8.
113. Klock JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, Rauws EA, van Delden OM, Lameris JS, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(1):119-25.
114. Ratti F, Cipriani F, Ferla F, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti LA. Hilar cholangiocarcinoma: preoperative liver optimization with multidisciplinary approach. Toward a better outcome. *World journal of surgery*. 2013;37(6):1388-96.
115. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet*. 1987;2(8550):57-62.
116. Born P, Rosch T, Triptrap A, Frimberger E, Allescher HD, Ott R, et al. Long-term results of percutaneous transhepatic biliary drainage for benign and malignant bile duct strictures. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1998;33(5):544-9.
117. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;9:CD005444.
118. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Annals of surgery*. 2002;236(1):17-27.
119. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *The British journal of surgery*. 2013;100(2):274-83.
120. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, Khor CJ, Ponnudurai R, Moon JH, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(4):593-607.
121. Nagino M, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Kondo S, et al. Preoperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinomas. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2008;15(1):25-30.
122. Yu FX, Ji SQ, Su LF, Zhang SC, Zhang QY. Effectiveness and safety of preoperative percutaneous transhepatic cholangiodrainage with bile re-infusion in patients with hilar cholangiocarcinoma: a retrospective controlled study. *The American journal of the medical sciences*. 2013;346(5):353-7.
123. Gerhards MF, Gonzalez DG, ten Hoopen-Neumann H, van Gulik TM, de Wit LT, Gouma DJ. Prevention of implantation metastases after resection of proximal bile duct tumours with pre-operative low dose radiation therapy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2000;26(5):480-5.

124. Kang MJ, Choi YS, Jang JY, Han IW, Kim SW. Catheter tract recurrence after percutaneous biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *World journal of surgery*. 2013;37(2):437-42.
125. Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *The British journal of surgery*. 2010;97(12):1860-6.
126. Prachayakul V, Chaisayan S, Aswakul P, Deesomsak M. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with unresectable cholangiocarcinoma in Thailand: are there differences dependent on stent type? *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(1):529-32.
127. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(1):93-9.
128. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(7):986-95.
129. Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, Linder S, Sandstrom P, Lindhoff-Larsson A, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;72(5):915-23.
130. Dahlstrand U, Sandblom G, Eriksson LG, Nyman R, Rasmussen IC. Primary patency of percutaneously inserted self-expanding metallic stents in patients with malignant biliary obstruction. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2009;11(4):358-63.
131. Lawson AJ, Beningfield SJ, Krige JE, Rischbieter P, Burmeister S. Percutaneous transhepatic self-expanding metal stents for palliation of malignant biliary obstruction. *South African journal of surgery Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie*. 2012;50(3):54, 6, 8 passim.
132. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;53(6):547-53.
133. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointestinal endoscopy*. 1998;47(5):354-62.
134. Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Felix R, Wiedenmann B. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;53(1):40-6.
135. Harewood GC, Baron TH. Cost analysis of magnetic resonance cholangiography in the management of inoperable hilar biliary obstruction. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(5):1152-8.
136. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BJ, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 2001;234(4):507-17; discussion 17-9.
137. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;53(4):1363-71.



138. de Jong MC, Hong SM, Augustine MM, Goggins MG, Wolfgang CL, Hirose K, et al. Hilar cholangiocarcinoma: tumor depth as a predictor of outcome. *Archives of surgery*. 2011;146(6):697-703.
139. Koh CY, Demirjian AN, Chen WP, McLaren CE, Imagawa DK. Validation of revised American Joint Committee on Cancer staging for gallbladder cancer based on a single institution experience. *The American surgeon*. 2013;79(10):1045-9.
140. Cholangiocarcinoma: A Nursing Perspective, Pack D. A, O'Connor K, O'Hagan K, *Clinical Journal of Oncology Nursing* (2001) VOLUME 5, NUMBER 4
141. Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007;11(5):671-81.
142. Juntermanns B, Radunz S, Heuer M, Hertel S, Reis H, Neuhaus JP, et al. Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma. *European journal of medical research*. 2010;15(8):357-61.
143. Zervos EE, Osborne D, Goldin SB, Villadolid DV, Thometz DP, Durkin A, et al. Stage does not predict survival after resection of hilar cholangiocarcinomas promoting an aggressive operative approach. *American journal of surgery*. 2005;190(5):810-5.
144. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumor*. Wiley-Blackwell; 2009. p. 256.
145. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group., (2011.
146. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(23):3140-5.
147. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 1992;215(1):31-8.
148. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1975;140(2):170-8.
149. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 2005;241(5):693-9; discussion 9-702.
150. Kwon YJ, Lee KG. Is T-stage the only significant factor determining the extent of surgery for gallbladder cancer? *Hepato-gastroenterology*. 2014;61(130):304-6.
151. Oh TG, Chung MJ, Bang S, Park SW, Chung JB, Song SY, et al. Comparison of the sixth and seventh editions of the AJCC TNM classification for gallbladder cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(5):925-30.
152. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System* (4th edition). IARC Lyon, 2010.
153. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Grenne FL, Trotti A (eds). *AJCC Cancer Staging Manual* (7th edition). Springer, 2010.
154. Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene*. 2006;25(27):3818-22.
155. Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, De Vos R, Verslype C, Aerts R, et al. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology*. 2008;47(5):1544-56.

156. Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Valdegamberi A, Nicoli P, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World journal of surgery*. 2009;33(6):1247-54.
157. Nakanuma Y, Sasaki M, Ikeda H, Sato Y, Zen Y, Kosaka K, et al. Pathology of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to tumorigenesis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2008;38(4):325-34.
158. Nathan H, Pawlik TM. Staging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Current opinion in gastroenterology*. 2010;26(3):269-73.
159. Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Bioulac-Sage P. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(6):870-6.
160. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer science*. 2004;95(7):592-5.
161. Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, Gatto M, Napoli C, Bragazzi MC, et al. Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: New insight into epidemiology and risk factors. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(11):407-16.
162. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, et al. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Annals of surgery*. 1998;227(3):405-11.
163. Todoroki T, Okamura T, Fukao K, Nishimura A, Otsu H, Sato H, et al. Gross appearance of carcinoma of the main hepatic duct and its prognosis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1980;150(1):33-40.
164. Jarnagin WR, Bowne W, Klimstra DS, Ben-Porat L, Roggin K, Cymes K, et al. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 2005;241(5):703-12; discussion 12-4.
165. Chang YR, Lee KB, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kwon W, et al. Analysis of microscopic tumor spread patterns according to gross morphologies and suggestions for optimal resection margins in bile duct cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2014;18(6):1146-54.
166. Tojima Y, Nagino M, Ebata T, Uesaka K, Kamiya J, Nimura Y. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with otherwise node-negative hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 2003;237(2):201-7.
167. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Pares A, Rosina F, Broome U, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(10):1205-11.
168. Abbas G, Lindor KD. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2009;40(1-2):19-25.
169. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, Huitzil D, Jarnagin W, Fong Y, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *Journal of surgical oncology*. 2008;98(7):485-9.
170. Albores-Saavedra J, Keenportz B, Bejarano PA, Alexander AA, Henson DE. Adenomyomatous hyperplasia of the gallbladder with perineural invasion: revisited. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(10):1598-604.
171. Jun SR, Lee JM, Han JK, Choi BI. High-grade neuroendocrine carcinomas of the gallbladder and bile duct: Report of four cases with pathological correlation. *Journal of computer assisted tomography*. 2006;30(4):604-9.

172. Albores-Saavedra J, Batich K, Hossain S, Henson DE, Schwartz AM. Carcinoid tumors and small-cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Annals of diagnostic pathology*. 2009;13(6):378-83.
173. Sasaki E, Nagino M, Ebata T, Oda K, Arai T, Nishio H, et al. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with gallbladder carcinoma. *Annals of surgery*. 2006;244(1):99-105.
174. Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, Kamiya J, Uesaka K, Nimura Y. Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. *The British journal of surgery*. 2002;89(9):1130-6.
175. Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gall bladder cancer. Does radical resection improve outcome? *Arch Surg* 2005; 125: 237-241.
176. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008;34(3):306-12.
177. Aramaki M, Matsumoto T, Shibata K, Himeno Y, Yada K, Hirano S, et al. Factors influencing recurrence after surgical treatment for T2 gallbladder carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2004;51(60):1609-11.
178. Chijiwa K, Yamaguchi K, Tanaka M. Clinicopathologic differences between long-term and short-term postoperative survivors with advanced gallbladder carcinoma. *World journal of surgery*. 1997;21(1):98-102.
179. Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health policy*. 2015;119(4):464-74.
180. Brannstrom F, Bjerregaard JK, Winblad A, Nilbert M, Revhaug A, Wagenius G, et al. Multidisciplinary team conferences promote treatment according to guidelines in rectal cancer. *Acta oncologica*. 2015;54(4):447-53.
181. Chinai N, Bintcliffe F, Armstrong EM, Teape J, Jones BM, Hosie KB. Does every patient need to be discussed at a multidisciplinary team meeting? *Clinical radiology*. 2013;68(8):780-4.
182. Ryan J, Faragher I. Not all patients need to be discussed in a colorectal cancer MDT meeting. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2014;16(7):520-6.
183. European Partnership Action Against Cancer consensus g, Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, Briers E, Casali P, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *European journal of cancer*. 2014;50(3):475-80.
184. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2014. Socialstyrelsen ISBN 978-91-7555-162-3.
185. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, Nagino M. Review of hepatopancreatoduodenectomy for biliary cancer: an extended radical approach of Japanese origin. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014;21(8):550-5.
186. Liu F, Li Y, Wei Y, Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(3):663-72.

187. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Archives of surgery*. 2012;147(1):26-34.
188. Hidalgo E, Asthana S, Nishio H, Wyatt J, Toogood GJ, Prasad KR, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Leeds experience. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008;34(7):787-94.
189. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 1999;230(6):808-18; discussion 19.
190. Ribero D, Amisano M, Lo Tesoriere R, Rosso S, Ferrero A, Capussotti L. Additional resection of an intraoperative margin-positive proximal bile duct improves survival in patients with hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 2011;254(5):776-81; discussion 81-3.
191. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World journal of surgery*. 1990;14(4):535-43; discussion 44.
192. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, et al. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(5):1602-8.
193. Abbas S, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(7):492-503.
194. Robles R, Figueras J, Turrion VS, Margarit C, Moya A, Varo E, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 2004;239(2):265-71.
195. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*. 2000;69(8):1633-7.
196. Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, Olausson M, Backman L, Hansen B, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *Journal of hepatology*. 2004;40(5):815-22.
197. Seehofer D, Thelen A, Neumann UP, Veltzke-Schlieker W, Denecke T, Kamphues C, et al. Extended bile duct resection and [corrected] liver and transplantation in patients with hilar cholangiocarcinoma: long-term results. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009;15(11):1499-507.
198. Alessiani M, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Fung JJ, Starzl TE. Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;180(1):1-9.
199. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 2005;242(3):451-8; discussion 8-61.
200. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease*. 2004;24(2):201-7.

201. Hassoun Z, Gores GJ, Rosen CB. Preliminary experience with liver transplantation in selected patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Surgical oncology clinics of North America*. 2002;11(4):909-21.
202. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B, Jr., McCashland T, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(8):774-9.
203. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*. 2012;143(1):88-98 e3; quiz e14.
204. Sternby Eilard M, Lundgren L, Cahlin C, Strandell A, Svanberg T, Sandstrom P. Surgical treatment for gallbladder cancer - a systematic literature review. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2017;52(5):505-14.
205. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Annals of surgery*. 2000;232(4):557-69.
206. Blumgart LH, editor. *Surgery of the liver and biliary tract*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988:721-52.
207. Baer HU, Matthews JB, Schweizer WP, Gertsch P, Blumgart LH. Management of the Mirizzi syndrome and the surgical implications of cholecystcholedochal fistula. *The British journal of surgery*. 1990;77(7):743-5.
208. Bower TC, Nagorney DM. Mirizzi syndrome. *HPB surgery : a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*. 1988;1(1):67-74; discussion 5-6.
209. Prasad TL, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Mirizzi syndrome and gallbladder cancer. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2006;13(4):323-6.
210. Beltran MA, Csendes A, Cruces KS. The relationship of Mirizzi syndrome and cholecystoenteric fistula: validation of a modified classification. *World journal of surgery*. 2008;32(10):2237-43.
211. Claudio A. Redaelli, MD, Markus W. Büchler, MD, Martin K. Schilling, MD, Lukas Krähenbühl, MD, Charles Ruchti, MD, Leslie H. Blumgart, MD, and Hans U. Baer, MD, High coincidence of Mirizzi syndrome and gallbladder carcinoma *Surgery* 1996, Volume 121, Number 1.
212. Costi R, Randone B, Violi V, Scatton O, Sarli L, Soubrane O, et al. Cholecystocolonic fistula: facts and myths. A review of the 231 published cases. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(1):8-18.
213. Tarazov PG, Granov DA, Sergeev VI, Polikarpov AA, Polysalov VN, Rozengauz EV. Preoperative portal vein embolization for liver malignancies. *Hepato-gastroenterology*. 2006;53(70):566-70.
214. Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(2):174-80.
215. Hari DM, Howard JH, Leung AM, Chui CG, Sim MS, Bilchik AJ. A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: is cholecystectomy alone adequate? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(1):40-8.
216. Jensen EH, Abraham A, Habermann EB, Al-Refaie WB, Vickers SM, Virnig BA, et al. A critical analysis of the surgical management of early-stage gallbladder cancer in the United States. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009;13(4):722-7.



217. Goetze TO, Paolucci V. [Incidental T1b-T3 gallbladder carcinoma. Extended cholecystectomy as an underestimated prognostic factor-results of the German registry]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2014;85(2):131-8.
218. Downing SR, Cadogan KA, Ortega G, Oyetunji TA, Siram SM, Chang DC, et al. Early-stage gallbladder cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database: effect of extended surgical resection. *Archives of surgery*. 2011;146(6):734-8.
219. Choi SB, Han HJ, Kim CY, Kim WB, Song TJ, Suh SO, et al. Surgical outcomes and prognostic factors for T2 gallbladder cancer following surgical resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(4):668-78.
220. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Losada H, Roa JC, Mora J, et al. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006;10(2):186-92.
221. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World journal of surgery*. 2011;35(8):1887-97.
222. Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. *Surgical endoscopy*. 2010;24(9):2156-64.
223. Goetze TO, Paolucci V. The prognostic impact of positive lymph nodes in stages T1 to T3 incidental gallbladder carcinoma: results of the German Registry. *Surgical endoscopy*. 2012;26(5):1382-9.
224. Kai M, Chijiwa K, Ohuchida J, Nagano M, Hiyoshi M, Kondo K. A curative resection improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007;11(8):1025-32.
225. Kim DH, Kim SH, Choi GH, Kang CM, Kim KS, Choi JS, et al. Role of cholecystectomy and lymph node dissection in patients with T2 gallbladder cancer. *World journal of surgery*. 2013;37(11):2635-40.
226. Yildirim E, Celen O, Gulben K, Berberoglu U. The surgical management of incidental gallbladder carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2005;31(1):45-52.
227. Mayo SC, Shore AD, Nathan H, Edil B, Wolfgang CL, Hirose K, et al. National trends in the management and survival of surgically managed gallbladder adenocarcinoma over 15 years: a population-based analysis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(10):1578-91.
228. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, Roa JC, Roa I, Zimmitti G, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Annals of surgery*. 2015;261(4):733-9.
229. Araida T, Higuchi R, Hamano M, Kodera Y, Takeshita N, Ota T, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected or preserved in R0 radical surgery for advanced gallbladder carcinoma? Results of a Japanese Society of Biliary Surgery Survey: a multicenter study. *Surgery today*. 2009;39(9):770-9.
230. Ishikawa T, Horimi T, Shima Y, Okabayashi T, Nishioka Y, Hamada M, et al. Evaluation of aggressive surgical treatment for advanced carcinoma of the gallbladder. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2003;10(3):233-8.

231. Liu GJ, Li XH, Chen YX, Sun HD, Zhao GM, Hu SY. Radical lymph node dissection and assessment: Impact on gallbladder cancer prognosis. *World journal of gastroenterology* : WJG. 2013;19(31):5150-8.
232. Balachandran P, Agarwal S, Krishnani N, Pandey CM, Kumar A, Sikora SS, et al. Predictors of long-term survival in patients with gallbladder cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006;10(6):848-54.
233. Lim H, Seo DW, Park do H, Lee SS, Lee SK, Kim MH, et al. Prognostic factors in patients with gallbladder cancer after surgical resection: analysis of 279 operated patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(5):443-8.
234. Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y, Organizing Committee TtACotJSoBS. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2002;9(2):256-60.
235. Endo I, Shimada H, Fujii Y, Sugita M, Masunari H, Miura Y, et al. Indications for curative resection of advanced gallbladder cancer with hepatoduodenal ligament invasion. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2001;8(6):505-10.
236. Choi SB, Han HJ, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Choi SY. Surgical strategy for T2 and T3 gallbladder cancer: is extrahepatic bile duct resection always necessary? *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2013;398(8):1137-44.
237. D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(4):806-16.
238. Kai K, Aishima S, Miyazaki K. Gallbladder cancer: Clinical and pathological approach. *World journal of clinical cases*. 2014;2(10):515-21.
239. Yokomizo H, Yamane T, Hirata T, Hifumi M, Kawaguchi T, Fukuda S. Surgical treatment of pT2 gallbladder carcinoma: a reevaluation of the therapeutic effect of hepatectomy and extrahepatic bile duct resection based on the long-term outcome. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(4):1366-73.
240. Birnbaum DJ, Vigano L, Russolillo N, Langella S, Ferrero A, Capussotti L. Lymph node metastases in patients undergoing surgery for a gallbladder cancer. Extension of the lymph node dissection and prognostic value of the lymph node ratio. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(3):811-8.
241. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
242. Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. *Surgical endoscopy*. 2008;22(11):2462-5.
243. You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Annals of surgery*. 2008;247(5):835-8.
244. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, et al. Is para-aortic lymph node metastasis a contraindication for radical resection in biliary carcinoma? *World journal of surgery*. 2011;35(5):1085-93.
245. Coburn NG, Cleary SP, Tan JC, Law CH. Surgery for gallbladder cancer: a population-based analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(3):371-82.
246. Jensen EH, Abraham A, Jarosek S, Habermann EB, Al-Refaie WB, Vickers SA, et al. Lymph node evaluation is associated with improved survival after surgery for early stage gallbladder cancer. *Surgery*. 2009;146(4):706-11; discussion 11-3.

247. Choi BG, Kim CY, Cho SH, Kim HJ, Koh YS, Kim JC, et al. Impact of lymph node ratio as a valuable prognostic factor in gallbladder carcinoma, focusing on stage IIIB gallbladder carcinoma. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2013;84(3):168-77.
248. Araida T, Yoshikawa T, Azuma T, Ota T, Takasaki K, Hanyu F. Indications for pancreatoduodenectomy in patients undergoing lymphadenectomy for advanced gallbladder carcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2004;11(1):45-9.
249. Sasaki R, Itabashi H, Fujita T, Takeda Y, Hoshikawa K, Takahashi M, et al. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer--from the perspective of mode of lymph node involvement and surgical outcome. *World journal of surgery*. 2006;30(1):36-42.
250. Horiguchi A, Miyakawa S, Ishihara S, Miyazaki M, Ohtsuka M, Shimizu H, et al. Gallbladder bed resection or hepatectomy of segments 4a and 5 for pT2 gallbladder carcinoma: analysis of Japanese registration cases by the study group for biliary surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2013;20(5):518-24.
251. Araida T, Higuchi R, Hamano M, Kodera Y, Takeshita N, Ota T, et al. Hepatic resection in 485 R0 pT2 and pT3 cases of advanced carcinoma of the gallbladder: results of a Japanese Society of Biliary Surgery survey--a multicenter study. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(2):204-15.
252. Kim WS, Choi DW, You DD, Ho CY, Heo JS, Choi SH. Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the efficacy of adjuvant therapy after radical resection for gallbladder carcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(4):679-87.
253. Meng H, Wang X, Fong Y, Wang ZH, Wang Y, Zhang ZT. Outcomes of radical surgery for gallbladder cancer patients with lymphatic metastases. *Japanese journal of clinical oncology*. 2011;41(8):992-8.
254. Birnbaum DJ, Vigano L, Ferrero A, Langella S, Russolillo N, Capussotti L. Locally advanced gallbladder cancer: which patients benefit from resection? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(8):1008-15.
255. Kang MJ, Song Y, Jang JY, Han IW, Kim SW. Role of radical surgery in patients with stage IV gallbladder cancer. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012;14(12):805-11.
256. Kayahara M, Nagakawa T, Nakagawara H, Kitagawa H, Ohta T. Prognostic factors for gallbladder cancer in Japan. *Annals of surgery*. 2008;248(5):807-14.
257. Wang RT, Xu XS, Liu J, Liu C. Gallbladder carcinoma: analysis of prognostic factors in 132 cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2012;13(6):2511-4.
258. He XD, Li JJ, Liu W, Qu Q, Hong T, Xu XQ, et al. Surgical procedure determination based on tumor-node-metastasis staging of gallbladder cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015;21(15):4620-6.
259. Xiao WD, Peng CH, Zhou GW, Wu WD, Shen BY, Yan JQ, et al. Surgical treatment for Nevin stage IV and V gallbladder carcinoma: report of 70 cases. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2005;4(4):589-92.
260. Higuchi R, Ota T, Araida T, Kajiyama H, Yazawa T, Furukawa T, et al. Surgical approaches to advanced gallbladder cancer : a 40-year single-institution study of prognostic factors and resectability. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(13):4308-16.



261. Goetze TO, Paolucci V. Prognosis of incidental gallbladder carcinoma is not influenced by the primary access technique: analysis of 837 incidental gallbladder carcinomas in the German Registry. *Surgical endoscopy*. 2013;27(8):2821-8.
262. Itano O, Oshima G, Minagawa T, Shinoda M, Kitago M, Abe Y, et al. Novel strategy for laparoscopic treatment of pT2 gallbladder carcinoma. *Surgical endoscopy*. 2015.
263. Zhang WJ, Xu GF, Tian ZQ, Wu GZ, Wang H, Guan WX. Surgical approach does not influence the outcome of incidental gallbladder carcinoma. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):869-75.
264. Butte JM, Gonen M, Allen PJ, D'Angelica MI, Kingham TP, Fong Y, et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(7):463-72.
265. Agarwal AK, Kalayarasan R, Javed A, Gupta N, Nag HH. The role of staging laparoscopy in primary gall bladder cancer--an analysis of 409 patients: a prospective study to evaluate the role of staging laparoscopy in the management of gallbladder cancer. *Annals of surgery*. 2013;258(2):318-23.
266. Noji T, Tsuchikawa T, Mizota T, Okamura K, Nakamura T, Tamoto E, et al. Surgery for recurrent biliary carcinoma: results for 27 recurrent cases. *World journal of surgical oncology*. 2015;13:82.
267. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(10):1271-80.
268. Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Kosuge T. One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality. *Annals of surgery*. 2006;244(2):240-7.
269. Yi B, Xu AM, Lai EC, Qu ZQ, Cheng QB, Liu C, et al. Preoperative portal vein embolization for hilar cholangiocarcinoma--a comparative study. *Hepato-gastroenterology*. 2010;57(104):1341-6.
270. Sofue K, Arai Y, Shimada K, Takeuchi Y, Kobayashi T, Satake M, et al. Right portal vein embolization with absolute ethanol in major hepatic resection for hepatobiliary malignancy. *The British journal of surgery*. 2014;101(9):1122-8.
271. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, Morris JS, Vauthey JN. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. *Radiology*. 2003;227(1):251-60.
272. Tabata M, Kwarada Y, Yokoi H, Higashiguchi T, Isaji S. Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2000;7(2):148-54.
273. Iida H, Aihara T, Ikuta S, Yoshie H, Yamanaka N. Comparison of percutaneous transhepatic portal vein embolization and unilateral portal vein ligation. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(19):2371-6.
274. Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Annals of surgery*. 2006;243(3):364-72.
275. Tsuda M, Kurihara N, Saito H, Yamaki T, Shimamura H, Narushima Y, et al. Ipsilateral percutaneous transhepatic portal vein embolization with gelatin sponge particles and coils in preparation for extended right hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2006;17(6):989-94.

276. Guiu B, Bize P, Gunther D, Demartines N, Halkic N, Denys A. Portal vein embolization before right hepatectomy: improved results using n-butyl-cyanoacrylate compared to microparticles plus coils. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013;36(5):1306-12.
277. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013;36(1):25-34.
278. Spelt L, Ansari D, Stureson C, Tingstedt B, Andersson R. Fast-track programmes for hepatopancreatic resections: where do we stand? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(12):833-8.
279. Jones C, Kelliher L, Dickinson M, Riga A, Worthington T, Scott MJ, et al. Randomized clinical trial on enhanced recovery versus standard care following open liver resection. *The British journal of surgery*. 2013;100(8):1015-24.
280. Schultz NA, Larsen PN, Klarskov B, Plum LM, Frederiksen HJ, Christensen BM, et al. Evaluation of a fast-track programme for patients undergoing liver resection. *The British journal of surgery*. 2013;100(1):138-43.
281. Coolsen MM, Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van der Wilt AA, Slim K, Lassen K, et al. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(4):245-51.
282. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer*. 2003;98(8):1689-700.
283. Williams TM, Majithia L, Wang SJ, Thomas CR, Jr. Defining the role of adjuvant therapy: cholangiocarcinoma and gall bladder cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2014;24(2):94-104.
284. Adjuvant Cisplatin Plus Gemcitabine in Operable Cholangiocellular Carcinoma. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01073839?term=cholangiocarcinoma+adjuvant&rank=3>.
285. Miura JT, Johnston FM, Tsai S, George B, Thomas J, Eastwood D, et al. Chemotherapy for Surgically Resected Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2015.
286. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1934-40.
287. Primrose JN, Fox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthoney DA, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):4006-.
288. Aitken KL, Hawkins MA. The role of radiotherapy and chemoradiation in the management of primary liver tumours. *Clinical oncology*. 2014;26(9):569-80.
289. Sur MD, In H, Sharpe SM, Baker MS, Weichselbaum RR, Talamonti MS, et al. Defining the Benefit of Adjuvant Therapy Following Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(7):2209-17.
290. Ramirez-Merino N, Aix SP, Cortes-Funes H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2013;5(7):171-6.
291. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(44):748-54.

292. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2014;3(1):18-34.
293. Harder J, Riecken B, Kummer O, Lohrmann C, Otto F, Usadel H, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *British journal of cancer*. 2006;95(7):848-52.
294. Singhal D, van Gulik TM, Gouma DJ. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surgical oncology*. 2005;14(2):59-74.
295. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1996;7(6):593-600.
296. Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yanez M, Gamargo C, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(10):1403-6.
297. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(14):1273-81.
298. Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebiger W, Lenauer A, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(2):183-6.
299. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(9):1339-43.
300. Pracht M, Le Roux G, Sulpice L, Mesbah H, Manfredi S, Audrain O, et al. Chemotherapy for inoperable advanced or metastatic cholangiocarcinoma: retrospective analysis of 78 cases in a single center over four years. *Chemotherapy*. 2012;58(2):134-41.
301. Iqbal S, Rankin C, Lenz HJ, Gold PJ, Ahmad SA, El-Khoueiry AB, et al. A phase II trial of gemcitabine and capecitabine in patients with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinoma: Southwest Oncology Group study S0202. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2011;68(6):1595-602.
302. Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard MJ, Kim S, Demarchi M, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer medicine*. 2014;3(6):1502-11.
303. Yang R, Wang B, Chen YJ, Li HB, Hu JB, Zou SQ. Efficacy of gemcitabine plus platinum agents for biliary tract cancers: a meta-analysis. *Anti-cancer drugs*. 2013;24(8):871-7.
304. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(12):2328-38.
305. Howell M, Valle JW. The role of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for cholangiocarcinoma. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2015;29(2):333-43.
306. Stein DE, Heron DE, Rosato EL, Anne PR, Topham AK. Positive microscopic margins alter outcome in lymph node-negative cholangiocarcinoma when resection is combined with adjuvant radiotherapy. *American journal of clinical oncology*. 2005;28(1):21-3.
307. Tanguturi SK, Wo JY, Zhu AX, Dawson LA, Hong TS. Radiation therapy for liver tumors: ready for inclusion in guidelines? *The oncologist*. 2014;19(8):868-79.

308. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Qin LX, Ye SL, et al. Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients. *Cancer journal*. 2006;12(2):113-22.
309. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, Francescon P, Scalchi P, Febbraro A, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;99(2):120-3.
310. Hoffmann RT, Paprottka PM, Schon A, Bamberg F, Haug A, Durr EM, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012;35(1):105-16.
311. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Masterson EJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer*. 2008;113(8):2119-28.
312. Mouli S, Memon K, Baker T, Benson AB, 3rd, Mulcahy MF, Gupta R, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2013;24(8):1227-34.
313. Turkmen C, Ucar A, Poyanli A, Vatankulu B, Ozkan G, Basaran M, et al. Initial outcome after selective intraarterial radionuclide therapy with yttrium-90 microspheres as salvage therapy for unresectable metastatic liver disease. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2013;28(7):534-40.
314. Sulpice L, Rayar M, Boucher E, Pracht M, Meunier B, Boudjema K. Treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *The British journal of surgery*. 2012;99(12):1711-7.
315. Kim JH, Yoon HK, Sung KB, Ko GY, Gwon DI, Shin JH, et al. Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes. *Cancer*. 2008;113(7):1614-22.
316. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Bechstein WO, Zeuzem S, Trojan J, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: Results and prognostic factors governing treatment success. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012;131(3):733-40.
317. Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, Breidert M, Blum HE, Harder J, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2012;24(4):437-43.
318. Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, Zacharias AJ, Johnston FM, Turaga KK, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2015;111(2):213-20.
319. Lindström D. The impact of tobacco use on postoperative complications [avhandling]. Stockholm: Karolinska institutet; 2008
320. Wahlin S, Tonnesen H. [Time for "alcohol-free operations". Two standard drinks a day doubles the risk of postoperative complications]. *Lakartidningen*. 2014;111(44-45):1966-9.
321. Schisler RE, Groninger H, Rosielle DA. Counseling patients on side effects and driving when starting opioids #248. *Journal of palliative medicine*. 2012;15(4):484-5.

322. Coleman EA, Boult C, American Geriatrics Society Health Care Systems C. Improving the quality of transitional care for persons with complex care needs. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(4):556-7.
323. Lithner, M. and T. Zilling, Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish) *Vår d i Norden* 1998; 18:31-33,39,1998.
324. Burney M, Purden M, McVey L. Patient satisfaction and nurses' perceptions of quality in an inpatient cardiology population. *Journal of nursing care quality*. 2002;16(4):56-67; quiz 8-9.
325. Jones KR, Burney RE, Christy B. Patient expectations for surgery: are they being met? *The Joint Commission journal on quality improvement*. 2000;26(6):349-60.
326. Keulers BJ, Scheltinga MR, Housterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery*. 2008;32(6):964-70.
327. Lithner M, Zilling T. Pre- and postoperative information needs. *Patient education and counseling*. 2000;40(1):29-37.
328. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.
329. Friend E, Yadegarfar G, Byrne C, Johnson CD, Sezer O, Pucciarelli S, et al. Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21. *British journal of cancer*. 2011;104(4):587-92.
330. Blazeby JM, Currie E, Zee BC, Chie WC, Poon RT, Garden OJ, et al. Development of a questionnaire module to supplement the EORTC QLQ-C30 to assess quality of life in patients with hepatocellular carcinoma, the EORTC QLQ-HCC18. *European journal of cancer*. 2004;40(16):2439-44.
331. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *Journal of palliative care*. 1991;7(2):6-9.
332. Grundmann S, Stander S. Chronic pruritus: clinics and treatment. *Annals of dermatology*. 2011;23(1):1-11.
333. Muir CA. Acute ascending cholangitis. *Clinical journal of oncology nursing*. 2004;8(2):157-60.
334. Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A. Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *International journal of clinical oncology*. 2013;18(1):1-9.
335. Robson PC, Heffernan N, Gonen M, Thornton R, Brody LA, Holmes R, et al. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(9):2303-11.
336. Strang p., Beck-Friis B., (red) *Palliativ medicin och vård*. 4 uppl. Stockholm : Liber . 2012.
337. Fan SY, Eiser C, Ho MC. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(7):559-64 e1-10.
338. Somjaivong B, Thanasilp S, Preechawong S, Sloan R. The influence of symptoms, social support, uncertainty, and coping on health-related quality of life among cholangiocarcinoma patients in northeast Thailand. *Cancer nursing*. 2011;34(6):434-42.



- 339. Benkel I, Wijk H, Molander U. Loved ones obtain various information about the progression of the patient's cancer disease which is important for their understanding and preparation. *The American journal of hospice & palliative care*. 2012;29(1):64-9.
- 340. Gustafsson, B. (2004). *Bekräftande omvårdnad: SAUK-modellen för vård och omsorg*. Lund: Studentlitteratur.
- 341. Dambrauskas Z, Paskauskas S, Lizdenis P, Uktveris R, Pranculis A, Kaupas RS, et al. Percutaneous transhepatic biliary stenting: the first experience and results of the Hospital of Kaunas University of Medicine. *Medicina*. 2008;44(12):969-76.
- 342. Patienters upplevelse av att leva med Perkutant Transhepatiskt Cholangiografi (PTC)-dränage och deras upplevelser av kontakten med sjukhusvården; C-uppsats av G. Olsson och C. Wallin, Uppsala universitet.
- 343. NANDA-international, *Omvårdnadsdiagnoser – definition och klassifikation 2012-2014*, Studentlitteratur 2013, översättning Jan Florin.
- 344. Goldhill DR, McNarry AF, Hadjianastassiou VG, Tekkis PP. The longer patients are in hospital before Intensive Care admission the higher their mortality. *Intensive care medicine*. 2004;30(10):1908-13.
- 345. Wrighton LJ, O'Bosky KR, Namm JP, Senthil M. Postoperative management after hepatic resection. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(1):41-7.
- 346. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(4):394-400.

## KAPITEL 21

# Vårdprogramgruppen

## 21.1 Vårdprogramgruppens medlemmar

Namn	Titel	Specialitet	Region	Nominerad av
Gullstrand Per	Öl ordförande	Kirurgi	Sydöstra	RCC i samverkan
Isaksson Bengt	Öl	Kirurgi	Stockholm/ Gotland	RCC i samverkan
Danielsson Olof	Öl	Patologi	Stockholm/ Gotland	Verksamhetschef
Jansson Anders	Öl	Kirurgi	Stockholm/ Gotland	Verksamhetschef
Kartalis Nikolas	Öl	Radiologi	Stockholm/ Gotland	Verksamhetschef
Majeed Ammar	Specialist	Hepatologi	Stockholm/ Gotland	Verksamhetschef
Enochsson Lars	Öl	Kirurgi	Stockholm/ Gotland	GallRiks
Arnelo Urban	Öl	Kirurgi	Stockholm/ Gotland	Verksamhetschef
Nowak Greg	Öl	Transpl.kir	Stockholm/ Gotland	Verksamhetschef
Holm Jan-Erik	Ssk	Kirurgi Omvårdnad	Stockholm/ Gotland	Verksamhetschef
Linder Stefan	Öl	Kirurgi	Uppsala/ Örebro	Svensk Gastroenterol Förening (SGF)
Norén Agneta	Öl	Kirurgi	Uppsala/ Örebro	RCC i samverkan
Rorsman Fredrik	Öl	Gastroenterologi	Uppsala/ Örebro	Svensk Gastroenterol Förening (SGF)
Ebeling-Barbier Charlotte	Öl	Interventions- radiologi	Uppsala/ Örebro	Verksamhetschef



Sandström Per	Öl	Kirurgi	Sydöstra	RCC i samverkan
Haux Johan	Öl	Onkologi	Sydöstra	RCC sydost
Lundgren Linda	Specialist	Kirurgi	Sydöstra	Verksamhetschef
Heedman Per-Anders	Öl	Palliativ medicin	Sydöstra	Verksamhetschef
Björnsson Bergthor	Öl	Kirurgi	Sydöstra	Verksamhetschef
Sandgren Maria	Spec Ssk	Kirurgi Omvårdnad	Sydöstra	Verksamhetschef
Lindell Gert	Öl	Kirurgi	Södra	RCC i samverkan
Campbell- Chiru Tora	Öl	Kirurgi Palliativ medicin	Södra och Stockholm/ Gotland	Svensk Förening för Palliativ Medicin (SFPM)
Palenius Ulrika	Öl	Onkologi	Södra	Gastrointestinal Onkologisk Förening (GOF)
Bergenfelt Magnus	Öl	Kirurgi	Södra	Verksamhetschef
Pendse Marie-Louise	Ssk	Kirurgi	Södra	Verksamhetschef
Pischel Andreas	Öl	Gastroenterologi	Västra	Verksamhetschef
Rizéll Magnus	Öl, Ordförande första revision	Kirurgi	Västra	RCC i samverkan Leverregister (SweLiv)
Lindnér Per	Öl	Kirurgi	Västra	Verksamhetschef
Sternby Eilard Malin	Specialist	Kirurgi	Västra	Svensk Förening för Övre Abdominell Kirurgi (SFÖAK)
Cahlin Christian	Öl	Kirurgi	Västra	Verksamhetschef
Söderberg Lena	Spec Ssk	Kirurgi/Onkologi	Västra	Verksamhetschef
Löfdahl Elisabet	Öl	Palliativ medicin Onkologi	Västra	Svensk Förening för Palliativ Medicin (SFPM)
Kåbjörn Christina	Öl	Patologi/cytologi	Västra	Cytologiföreningen
Demir Akif	Öl	Patologi/cytologi	Västra	Cytopatolog
Andnor Bjarne	Öl	Kirurgi	Norra	RCC i samverkan
Lotta Lundgren	Öl	Onkologi	Syd	Region Skåne

**Språkkonsult**  
**Referenshanterare**

Ulrika Berg Roos, RCC samverkan  
 Ann-Sofi Oddestad, RCC Stockholm-Gotland

**Stödjande RCC**

**RCC Väst**

Marie Boëthius, utvecklingsledare vård  
 Susanne Amsler Nordin, administrativ koordinator  
 Katrín Ásta Gunnarsdóttir, statistiker

Vårdprogramgruppens arbete med det nationella vårdprogrammet har bedrivits med stöd av RCC, där Helena Brändström varit nationell samordnare.

## 21.2 Jäv och andra bindningar

Gruppen är fri från kopplingar till läkemedelsindustrin eller andra intressenter som skulle kunna påverka arbetet. Medlemmarna i vårdprogramgruppen har lämnat in jävsdeklarationer. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum väst.

## 21.3 Remissinstanser

I en första remissrunda har profession och patientföreningar fått lämna synpunkter på vårdprogrammets innehåll.

Remissversionerna publiceras på cancercentrums webbplats och alla kan lämna remissvar, men följande mottagare har särskilt uppmärksammats på första remissrundan:

- Svensk sjuksköterskeförening,
- Föreningen för sjuksköterskor inom gastroenterologi,
- Föreningen för telefonrådgivning inom hälso- och sjukvård,
- Intresseföreningen för infektionssjuksköterskor,
- Nationell föreningen för specialistsjuksköterskor kirurgisk vård,
- Nutritionsnätet för sjuksköterskor,
- Nätverket för estetik och omvårdnad,
- Nätverket Levnadsvanor,
- Riksföreningen för akutsjuksköterskor,
- Riksföreningen för anestesi och intensivvård,
- Riksföreningen för medicinskt ansvariga sjuksköterskor,
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad,
- Sjuksköterskor i cancervård,
- SWEPOS (Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering),
- Svenska läkarsällskapet,
- Svensk förening palliativ medicin,
- Svensk förening för patologi,
- SFÖAK (Svensk Förening för Övre Abdominell Kirurgi),
- Psykologförbundet,



- Svenska kuratorsföreningen,
- Förbundet Sveriges arbetsterapeuter,
- Fysioterapeuterna,
- RCC Nationell arbetsgrupp cancerrehabilitering,
- RCC Nationell arbetsgrupp prevention,
- RCC Nationell arbetsgrupp KSSK,
- RCC Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel,
- Läkemedelsindustriföreningen,
- Svensk förening för medicinsk genetik,
- CARPA - Pat-förening hormonproducerande tumör,
- Nätverket mot cancer,
- PALEMA (**C**ancerföreningen **P**ankreas, **L**ever och **M**agsäck/matstrupe),
- Ung cancer,
- Nationell Vårdprogramgrupp,
- Medförfattare,
- Patientrepresentanter inom eget RCC,
- VP koordinatörer RCC.

## KAPITEL 22

## Förkortningar

5-FU	5-fluorouracil (5-fluoropyrimidin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dion)
AFP	alfa-fetoprotein
ALP	alkaliskt fosfatas
ALPPS	2-stegsresektion av lever (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy)
APT-tid	aktiverad partiell tromboplastintid
ASA-klass	amerikanska anesthesiologiföreningens klassifikationssystem för fysikaliskt status
BRAF	gen som styr celltillväxt och är muterad vid vissa cancerformer
BSC	bästa understödjande behandling
CA 19-9	cancerantigen
CEA	karcinoembryonalt antigen
CRP	C-reaktivt protein
DS	dominant striktur
DT	datortomografi (skiktröntgen)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group, har utvecklat bedömningssystem för hälsotillstånd vid cancersjukdom
EGFR	epidermal tillväxtfaktorreceptor
ERC	endoskopisk retrograd kolangiografi
ERCP	endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi
EUS	endoskopisk ultraljudsundersökning
FISH	analys som påvisar fusion mellan specifika gener
FDG-PET/DT	fludeoxyglukos(radioaktivt märkt)-positronemissions- tomografi/datortomografi
FLR	kvarvarande levervolym
GBC	gallblåsecancer
HCC	hepatocellulär cancer

HGD	höggradig dysplasi
HTA	health technology assessment
UICC/TNM	Internationellt tumörklassifikationssystem
ICC	intrahepatiskt gallgångscancer
IPN	intraduktal papillär neoplas
KRAS	gen som kodar protein och är muterad vid flera cancerformer
LNR	andelen tumörinfiltrerade körtlar i relation till det totala antalet uttagna körtlar
MDK	multidisciplinär konferens
MRCP	magnetresonans-kolangiopankreatikokografi
MRT	magnetisk resonanstomografi
NBI	narrow band imaging
NSAID	icke-steroid antiinflammatorisk medicin
PD	pankreatikoduodenektomi
PDT	fotodynamisk terapi
PFS	progressionsfri överlevnad
PK-INR	protrombinkomplex-internationellt normaliserad kvot
PS	plaststent
PSA	Prostata-specifikt antigen
PSC	primär skleroserande kolangit
PTC	perkutan transhepatisk kolangiografi
RFA	radiofrekvensablation
SEMS	självexpanderande metallstent
SIRT	selective internal radiation therapy (radioembolisering)
SVF	Standardiserat vårdförlopp
SWELIV	svenska registret för cancer i lever och gallvägar
TACE	transarteriell kemoembolisering
UL	ultraljud(-undersökning)

## BILAGA 1

# Farmakologiskt behandlingsförslag vid klåda

Kolestyramin (Questran) minskar gallåterupptaget i tunntarmen och kan fungera förutsatt att gallvägshindret inte är totalt. Relativt stora doser krävs med en dos om 4 g före respektive efter frukost och ytterligare en dos under dagen. Gastrointestinala biverkningar och obehaglig smak begränsar användandet.

Antihistaminer med sederande effekt som Atarax (hydroxyzin) 10–25 mg x 2–3 eller 10–30 mg till natten eller Nozinan (levomepromazin) 6–25 mg till natten kan ge lindring. Däremot anges Tavegil inte ha effekt.

Kortikosteroid systemiskt kan provas företrädesvis vid utbredd tumörväxt då det också har andra positiva effekter.

Antidepressivum (SSRI) i form av Sertralin 50–100 mg x 1 och Paroxetin 5–20 mg har haft effekt i studier medan Citalopram och Fluoxetin inte haft det.

Opioidantagonister Naloxon (injektion subkutan/intravenöst) och Naltrexon (peroralt) kan ha effekt under förutsättning att patienten inte behandlas med opioid. Utförlig doseringsanvisning finns i Palliative Care Formulary <http://www.palliativedrugs.com/palliative-care-formulary.html>

Rifampicin i dos 75–600 mg/dygn kan användas som alteinativ, men läkemedelsinteraktioner och risk för leverskada behöver beaktas <http://www.palliativedrugs.com/>



## BILAGA 2

# Aktuella omvårdnadsdiagnoser genom sjukdomsförloppet

... enligt definition NANDA-I [\[343\]](#).

### Kapitel 10 Egenvård

00162 Potential för förbättrad skötsel av egen hälsa

00182 Potential för förbättrad egenvård

00108-00110 Nedsatt egenvårdsförmåga (påklädning, personlig hygien, ätande, toalettbesök)

### Kapitel 12 Understödjande vård

00002 Näringsintag: mindre än kroppsbehovet

00003 Risk för malnutrition: mer än kroppsbehovet

00015 Risk för förstoppning

00059 Sexuell dysfunktion

00065 Oro över egen sexualitet

00093 Fatigue/utmattningssyndrom

00126 Otillräcklig kunskap

00132 Akut smärta

00133 Kronisk smärta

00134 Illamående

00206 Risk för blödning

00005 Risk för instabil kroppstemperatur

00007 Feber

### Kapitel 13 Rehabilitering

00158 Potential för förbättrad stresshantering

00163 Potential för förbättrad nutrition

00183 Potential för ökat välbefinnande

00185 Potential för ökat hopp



## Kapitel 14 Psykosocialt omhändertagande

00071 Defensiv stresshantering  
00072 Ineffektivt förnekande  
00124 Känner hopplöshet  
00125 Maktlöshet  
00142 Risk för posttraumatiskt stressyndrom  
00146 Ängslan/oro  
00147 Dödsångest  
00148 Rädsla  
00152 Risk för maktlöshet  
00214 Nedsatt välbefinnande

## Kapitel 15 Omvårdnadsaspekter

00004 Risk för infektion  
00025 Risk för vätskebalansrubbning  
00028 Risk för dehydrering  
00032 Ineffektivt andningsmönster  
00039 Risk för aspiration  
00100 Försenad postoperativ återhämtning  
00109 Nedsatt rörlighet  
00178 Risk för nedsatt leverfunktion  
00179 Risk för instabilt blodsockervärde  
00195 Risk för elektrolytbalansrubbning  
00197 Risk för motilitetsrubbning i mag-tarmkanalen  
00206 Risk för blödning  
00210 Nedsatt förmåga till postoperativ återhämtning  
001009 Födröjd postoperativ återhämtning



Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.  
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)