

# Bukspottkörtel- cancer

Nationellt vårdprogram

2024-10-01 Version: 4.1

# Innehållsförteckning

<b>Kapitel 1 .....</b>	<b>9</b>
<b>Sammanfattning.....</b>	<b>9</b>
 <b>Kapitel 2 .....</b>	 <b>11</b>
<b>Inledning.....</b>	<b>11</b>
2.1 Målgrupp .....	11
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde .....	11
2.3 Förändringar jämfört med tidigare version .....	12
2.4 Standardiserat vårdförlopp.....	13
2.5 Lagstöd.....	13
2.6 Evidensgradering.....	14
2.7 Förkortningar .....	15
 <b>Kapitel 3 .....</b>	 <b>18</b>
<b>Mål med vårdprogrammet .....</b>	<b>18</b>
 <b>Kapitel 4 .....</b>	 <b>19</b>
<b>Bakgrund och orsaker.....</b>	<b>19</b>
4.1 Bakgrund .....	19
4.2 Orsaker och riskfaktorer .....	21
4.3 Påverkbara faktorer för att minska risken.....	21
4.4 Primär prevention .....	22
 <b>Kapitel 5 .....</b>	 <b>23</b>
<b>Screening .....</b>	<b>23</b>
 <b>Kapitel 6 .....</b>	 <b>24</b>
<b>Ärftlig risk för pankreascancer .....</b>	<b>24</b>
6.1 Bakgrund .....	25
6.2 Precisionsmedicin vid pankreascancer .....	25
6.3 Arvsanlag med koppling till hög risk för pankreascancer.....	26
6.3.1 Peutz-Jegher/STK 11 .....	26



6.3.2	CDKN2A.....	26
6.3.3	Ärftlig pankreatit .....	26
6.3.4	Övriga syndrom med ökad risk för pankreascancer .....	27
6.3.5	Familjärt ökad risk för pankreascancer.....	28
6.4	Utredning.....	29
6.5	Genetisk testning vid pankreascancer .....	30
6.5.1	Vem skall rekommenderas genetisk screening avseende möjlig ärftligt ökad risk för pankreascancer?.....	30
6.5.2	Behandlingsprediktiv testning.....	30
6.5.3	Vem ansvarar för den konstitutionella genetiska testningen?.....	30
6.6	Kontroller .....	31
6.6.1	Vilka bör erbjudas kontroller? .....	32
6.6.2	Kontrollprogrammets utförande .....	32
<b>Kapitel 7 .....</b>		<b>34</b>
<b>Intraduktal papillär mucinös neoplas (IPMN).....</b>		<b>34</b>
7.1	Bakgrund .....	34
7.2	Diagnostik.....	35
7.2.1	Handläggning av huvudgångs-IPMN och blandtyp av huvudgångs- och sidogångs-IPMN .....	37
7.2.2	Handläggning av sidogångs-IPMN .....	37
7.3	Uppföljning efter pankreasresektion för IPMN.....	39
7.4	Onkologisk behandling .....	40
7.5	Små icke-definierbara cystor .....	40
<b>Kapitel 8 .....</b>		<b>41</b>
<b>Symtom och tidig utredning .....</b>		<b>41</b>
8.1	Symtom och kliniska fynd .....	41
8.2	Ingång till standardiserat vårdförlopp .....	43
8.3	Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke .....	44
8.4	Kontakt med slutenvård om standardiserade vårdförlopp .....	44
<b>Kapitel 9 .....</b>		<b>45</b>
<b>Diagnostik .....</b>		<b>45</b>
9.1	Utredning enligt standardiserat vårdförlopp .....	45
9.2	Bilddiagnostisk utredning .....	45
9.2.1	Bilddiagnostik .....	45
9.2.2	Upptäckt av metastaser.....	47
9.2.3	Klinisk stadieindelning .....	49

9.3	Tumörmarkörer och neuroendokrin screening .....	52
9.4	Endoskopisk diagnostik och biopsi .....	53
9.5	Differentialdiagnostisering .....	54
9.5.1	Kronisk pankreatit .....	54
9.5.2	Autoimmun pankreatit .....	54
9.6	Diagnosbesked .....	55
9.7	Omvårdnad och rehabilitering .....	57
<b>Kapitel 10</b>	.....	<b>58</b>
<b>Histologisk kategorisering av tumören</b>	.....	<b>58</b>
10.1	Patologins roll i den diagnostiska processen .....	58
10.1.1	Solida lesioner .....	59
10.1.2	Cystiska tumörer .....	59
10.1.3	Fryssnitt .....	59
10.1.4	Kvalitetsuppföljning .....	60
10.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet .....	60
10.2.1	Hantering av operationspreparat .....	60
10.2.2	Hantering av mellannålsbiopsier, finnålsbiopsier och mikrobiopsier .....	61
10.2.3	Hantering av finnålsaspirat och borstprov .....	61
10.3	Anamnestisk remissinformation .....	62
10.4	Klassificering av tumören .....	62
10.4.1	Diagnostik av pankreastumörer på operationspreparat .....	62
10.4.2	Diagnostik av mellannålsbiopsier, finnålsbiopsier och mikrobiopsier .....	63
10.4.3	Diagnostik av finnålsaspirat och borstprov .....	64
10.4.4	Molekylärpatologiska analyser .....	64
<b>Kapitel 11</b>	.....	<b>66</b>
<b>Multidisciplinär konferens</b>	.....	<b>66</b>
<b>Kapitel 12</b>	.....	<b>68</b>
<b>Val av behandling och behandlingsöversikt</b>	.....	<b>68</b>
12.1	Behandlingsöversikt kirurgi .....	68
12.2	Behandlingsöversikt onkologi .....	69
<b>Kapitel 13</b>	.....	<b>70</b>
<b>Kurativ behandling</b>	.....	<b>70</b>
13.1	Preoperativ stentbehandling .....	70
13.2	Preoperativ utredning, bedömning och behandling .....	72
13.3	Högersidig eller proximal pankreasresektion .....	72
13.3.1	Pankreatoduodenektomi (PD) .....	73



13.3.2 Ventrikelresektion .....	73
13.3.3 Pankreasanastomos.....	73
13.3.4 Lymfadenektomi .....	74
13.3.5 Utvidgad pankreatektomi (venresektion, artärresektion eller multivisceral resektion).....	75
13.3.6 Pankreatoduodenektomi vid fjärrmetastaser .....	76
13.4 Vänstersidig pankreasresektion (DP).....	76
13.4.1 Standardresektion .....	77
13.4.2 Utvidgad resektion (RAMPS).....	77
13.4.3 Vänstersidig pankreatektomi med resektion av truncus coeliacus ("modifierad Appleby").....	78
13.5 Övriga resektioner .....	78
13.5.1 Total pankreatektomi (TP) .....	78
13.5.2 Central pankreatektomi (CP).....	79
13.6 Minimalinvasiv kirurgi.....	79
13.7 Postoperativ vård efter pankreasresektion.....	80
13.8 Onkologisk behandling vid kurativ intention .....	82
13.8.1 Neoadjuvant behandling vid primärt resektabel tumör.....	83
13.8.2 Konverteringsbehandling vid gränsresektabel tumör.....	84
13.8.3 Adjuvant behandling.....	86
13.8.4 Prognos- och behandlingsprediktiva markörer .....	87
13.9 Omvårdnad och rehabilitering vid pankreaskirurgi .....	88
<b>Kapitel 14.....</b>	<b>91</b>
<b>Palliativ behandling.....</b>	<b>91</b>
14.1 Palliativ kirurgi vid icke resektabel tumör .....	91
14.1.1 Palliativa åtgärder vid explorativ laparotomi .....	91
14.2 Endoskopi och avlastning i palliativ situation .....	92
14.2.1 ERCP med plaststent eller metallstent .....	92
14.2.2 Perkutan transhepatisk kolangiografi (PTC).....	93
14.2.3 Dränering av gallvägarna guidad med endoskopiskt ultraljud .....	93
14.2.4 Duodenal obstruktion.....	93
14.3 Onkologisk behandling i palliativ situation.....	95
14.3.1 Lokalt avancerad pankreascancer.....	95
14.3.2 Systemiskt spridd pankreascancer .....	96
<b>Kapitel 15.....</b>	<b>101</b>
<b>Behandling av återfall.....</b>	<b>101</b>
15.1 Återfall – lokala .....	101
15.2 Återfall – systemiska (metastaserande) .....	101

<b>Kapitel 16.....</b>	<b>102</b>
<b>Understödjande vård.....</b>	<b>102</b>
16.1 Nutrition vid pankreascancer .....	102
16.2 Preoperativ nutrition.....	103
16.3 Postoperativ nutrition .....	103
16.4 Nutrition vid icke-operabel pankreascancer .....	104
16.5 Nutrition vid duodenalstent .....	104
16.6 Exokrin bukspottkörtelsvikt .....	105
16.7 Diabetes .....	106
<b>Kapitel 17.....</b>	<b>108</b>
<b>Palliativ vård och symtomlindrande behandling .....</b>	<b>108</b>
17.1 Symtomlindring.....	109
17.2 Matleda.....	109
17.3 Fatigue .....	110
17.4 Smärta.....	110
17.5 Ikterus, ascites m.m.....	111
<b>Kapitel 18.....</b>	<b>112</b>
<b>Omvårdnad och rehabilitering .....</b>	<b>112</b>
18.1 Kontaktsjuksköterska.....	112
18.2 Min vårdplan.....	112
18.3 Aktiva överlämningar .....	113
18.4 Löpande cancerrehabilitering.....	114
18.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående .....	114
18.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	114
<b>Kapitel 19.....</b>	<b>115</b>
<b>Egenvård .....</b>	<b>115</b>
19.1 Levnadsvanor .....	115
19.2 Komplementär och alternativ medicin .....	115
19.3 Matvanor .....	116
19.4 Patientförening .....	116



<b>Kapitel 20.....</b>	<b>117</b>
<b>Uppföljning.....</b>	<b>117</b>
20.1 Mål med uppföljningen.....	117
20.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor ....	118
20.3 Självrapportering av symtom .....	119
20.4 Kontroll av återfall.....	119
20.5 Förslag till uppföljningsintervall .....	120
20.6 Ansvar .....	120
20.7 Avslut av uppföljning .....	121
20.8 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning .....	121
<b>Kapitel 21.....</b>	<b>122</b>
<b>Nivåstrukturering.....</b>	<b>122</b>
<b>Kapitel 22.....</b>	<b>124</b>
<b>Uppföljning av cancervården.....</b>	<b>124</b>
22.1 Nationella kvalitetsregistret för tumörer i pankreas och periampullärt.....	124
22.2 Uppföljning av patientrapporterade mått .....	125
22.3 Cancerregistret.....	125
<b>Kapitel 23.....</b>	<b>127</b>
<b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....</b>	<b>127</b>
<b>Kapitel 24.....</b>	<b>129</b>
<b>Referenser.....</b>	<b>129</b>
<b>Kapitel 25.....</b>	<b>173</b>
<b>Vårdprogramgruppen .....</b>	<b>173</b>
25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning .....	173
25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar .....	173
25.3 Adjungerade författare .....	174
25.4 Jäv och andra bindningar .....	175
25.5 Vårdprogrammets förankring .....	175

<b>Bilaga 1</b>	<b>178</b>
<b>Bilddiagnostik vid pankreascancer</b>	<b>178</b>
DT-pankreas protokollförslag (översiktlig)	178
DT-pankreas protokollförslag (i detalj)	178
Förberedelse	178
Intravenös kontrast	178
Checklista för radiologisk bedömning av pankreascancer inför MDK	180
Referenser	186
<b>Bilaga 2</b>	<b>187</b>
<b>Kvalitetsdokument för patologi</b>	<b>187</b>
Innehåll	188
I. Instruktioner för preparathantering (före formalinfixering)	188
II. Klinisk information	188
III. Instruktioner för utskärning av operationspreparat (efter formalinfixering)	189
1. Orientering och inspektion	189
2. Identifiering och tuschmärkning av resektionsytorna	189
3. Axiell skivningsteknik	191
4. Inspektion av det uppskivade preparatet	193
5. Tillvaratagande av material till mikroskopi	194
6. Bäddning och lokalisering av lymfknotor	194
IV. Hantering av pankreasbiopsier	197
V. Information som ska ingå i patologutlåtet	197
1. Duktalt adenokarcinom och dess varianter	197
2. Pankreatisk intraepitelial neoplasi (PanIN)	202
3. Intraduktal papillär-mucinös neoplasi (IPMN)	203
4. Mucinös cystisk neoplasi (MCN)	205
5. Seriöst cystadenom (SCA)	206
6. Solid pseudopapillär tumör (SPT)	206
7. Endokrina tumörer och blandad neuroendokrin-icke-neuroendokrin neoplasi (MiNEN)	206
8. Acinärcellskarcinom	207
9. Kronisk pankreatit	207
VI. Rekommendationer för rapportering	208
VIII. Referenser	210
IX. Lista över förkortningar	212
X. Medlemmar i KVASt-studiegruppen	212
Bilaga 1	213





## KAPITEL 1

# Sammanfattning

Varje år insjuknar cirka 1 900 patienter i cancer som utgår från bukspottkörteln (pankreas) eller det periampullära området (pankreashuvud, vänstersidig gallväg, tolvfingertarm och papilla Vateri). Sjukdomen har vaga och ospecifika symtom, vilket bidrar till att huvuddelen av de drabbade främst blir aktuella för olika former av palliativ behandling, eftersom sjukdomen ofta är lokalt avancerad eller metastaserad när diagnosen ställs. Sjukdomen har en dålig prognos och endast 6 % av patienterna lever i mer än 5 år efter diagnos trots behandling.

Eftersom sjukdomen är ovanlig är allmän screening inte motiverad. Mest information för diagnos och stadiindelning får man genom bilddiagnostik med multidetektortomografi (DT). Laboratoriediagnostik med tumörmarkörer har inget diagnostiskt värde men kan användas som behandlingsmonitorering i vissa fall. Endoskopisk diagnostik kan inte ge samma kompletta och reproducerbara bildinformation som DT, men det finns specifika tillfällen då endoskopi kan bidra med information (exempel peroral intraduktal endoskopi och EUS ± FNA/FNB). Terapeutisk endoskopi med ERCP och EUS utgör däremot en viktig minimalinvasiv terapeutisk hörnsten i hanteringen av tumörobstruerad gallväg och tolvfingertarm.

Det finns nu ett etablerat standardiserat vårdförlopp för bukspottkörtelcancer (pankreascancer) för att optimera och förkorta ledtiderna i vården. För detaljerad information, se avsnitt [2.4 Standardiserat vårdförlopp](#).

Behandlingsbeslut ska tas vid en multidisciplinär konferens. För att den ska kallas för multidisciplinär ska deltagarna omfatta en kirurg som är specialiserad inom området, en onkolog och en radiolog, men det är önskvärt att även en patolog och specialist i palliativmedicin närvarar. Kontaktsjuksköterska ska närvara.

Den enda möjligheten att bota pankreascancer är med kirurgi, men det är en tekniskt svår och komplikationsbelastad behandling. För den minoritet patienter som kan genomgå operation är medianöverlevnaden 27 månader, och 5-årsöverlevnaden är 25 % enligt registerdata från årsrapporten 2022.

Det finns ett starkt stöd för att centralisera denna typ av kirurgi till enheter med större patientvolym.

Patienter som har genomgått pankreasresektion ska erbjudas postoperativ cytostatikabehandling, om det inte finns omständigheter som talar emot det. Palliativ cytostatikabehandling bör erbjudas patienter som har en lokalt avancerad sjukdom enligt definition i vårdprogrammet (se avsnitt [9.2.3 Klinisk stadiindelning](#)), utan möjlighet till konverteringsbehandling eller metastaserande sjukdom, men i övrigt god funktionsstatus.

Det finns inget vetenskapligt stöd för att överlevnaden ökar med olika former av uppföljningsprogram efter kirurgi, men det är ändå rimligt att följa upp patienten efter operationen för att identifiera och hantera komplikationer och biverkningar såsom diabetes, undernäring och brist på pankreasenzym.

Alla patienter ska erbjudas kontakt med en kontaktsjuksköterska för att få kontinuitet och för att följa upp behandlingsplanen. Vårdgivarna bör ha standardiserade vårdplaner för att förbättra dokumentationen och öka möjligheten att identifiera postoperativa komplikationer. När sjukdomen inte går att bota ska patienten och de närstående tidigt informeras och erbjudas symtomlindring och psykosocialt stöd. Det team som ansvarar för vården ska ha väl utarbetade rutiner och omfatta palliativ specialistkompetens.

Alla patienter med pankreascancer ska registreras i det nationella kvalitetsregistret. Patienter som får palliativa insatser bör även registreras i det svenska palliativregistret.

För att förbättra vården och de medicinska resultaten vid pankreascancer bör klinisk forskning inom detta fält prioriteras. Vårdgivarna bör säkerställa att de har rutiner för att inkludera patienter i lämpliga, pågående studier.



## KAPITEL 2

# Inledning

### 2.1 Målgrupp

Vårdprogrammets huvudsakliga målgrupp är professionen, men många läsare är också patienter, närstående, politiker och andra som är berörda av svensk cancervård. Kapitlen Sammanfattning och Bakgrund och orsaker är skrivna med denna bredare målgrupp i åtanke, medan övriga kapitel i första hand är skrivna för professionen.

### 2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet för pankreascancer avser tumörer med duktalt ursprung i pankreaskörteln (exokrina pankreas). Vissa avsnitt berör också det periampullära området, som förutom pankreascancer i caput (huvudet), också innefattar cancer i duodenum (tolvfingerarmen), extrahepatiska gallvägar och papilla Vateri (den gemensamma mynningen för gallgången och pankreasgången ut i duodenum). Vårdprogrammet innefattar inte neuroendokrina tumörer, lymfom eller sekundära tumörer i pankreas, och det tar heller inte upp sällsynta varianter såsom acinär pankreascancer.

Vårdprogrammet gäller för vuxna patienter över 18 års ålder. För barn under 18 år kontaktas omgående närmaste barnonkologiska center för utredning och diagnostik.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-10-01. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum sydöst.

#### Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2012-10-30	Version 1.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2014-03-05	Version 1.1. Översyn av kap. 9 Onkologisk behandling och palliative onkologisk behandling samt kap. 13 Medicinskt understödjande behandling

<b>2017-12-07</b>	Version 2.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
<b>2021-03-11</b>	Version 3.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan.
<b>2021-09-06</b>	Version 3.1. Ny Kvastbilaga infogad.
<b>2024-06-04</b>	Version 4.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan.

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, [info@cancercentrum.se](mailto:info@cancercentrum.se).

## 2.3 Förändringar jämfört med tidigare version

### Version 4.1:

Ett förtydligande tillägg i kapitel 21 Nivåstrukturering om antal operationer som utförs i landet. Kapitelrubriken är även justerad för att stämma med senaste versionen av mallen för vårdprogram.

Språklig korrigering i kapitel 23 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

### Version 4.0:

I denna nya upplaga av vårdprogrammet har flera aspekter uppdaterats och byggts på till följd av ökad evidens.

Information om nutrition är utökad med tydligare riktlinjer och finns i kapitlet Understödjande vård.

Kapitlet om ärftlighet är uppdaterat och innehåller tabeller som riktlinjer för eventuell screening. Vidare har texten om behandlingen av lokalt avancerad cancer uppdaterats för både kirurgi och onkologi, och nya behandlingsöversikter är visualiserade i figurer.

I kapitlet om IPMN finns ny evidens om sidogångs-IPMN och små icke-definierbara cystor vilka uppmanar till försiktighet och eftertanke avseende uppföljning av sidogångs-IPMN.

Under uppföljningsdelen finns nu evidens för tydligare uppföljning. Denna rekommenderas att göras med CT upp till 2 år och inkludera CA 19-9.

I [Tabell 4](#) finns förslag för uppföljning i detta kapitel.



PROM ("patient related outcome measures") har nu börjat användas och beskrivs i avsnitt 22.2.

Bilagan från PALEMA (Patientföreningen för cancer i pankreas, lever och matstrupe/magsäck) som fanns i förra versionen har tagits bort och ersatts av kapitlet om egenvård. PALEMA har varit aktiva i utformningen av hela vårdprogrammet.

## 2.4 Standardiserat vårdförlopp

För pankreas- och gallvägscancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, och det gäller från och med 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i [Kunskapsbanken](#).

## 2.5 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. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som närstående och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) är vårdgivaren skyldig 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.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

**Patientlagen** ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och om metoder för att förbygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt (3 kap. 1–2 § patientlagen).

Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** 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, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om [planerad vård utomlands hos Försäkringskassan](#).

## 2.6 Evidensgradering

I arbetet har vårdprogramgruppen utgått ifrån befintliga internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området. Om GRADE:s klassificering har använts för något av underlagen har de lyfts in i vårdprogrammet. Gruppen har inte själv genomfört en komplett GRADE-klassificering men principerna för GRADE:s klassificering har använts i diskussionerna av det vetenskapliga underlaget

I vissa fall har originalstudier använts som underlag. När vetenskapliga underlag saknats eller där vetenskapliga studier har haft låg kvalitet bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (++++)
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (+++)
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (++)
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet. (Det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer.) (+)

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).



## 2.7 Förkortningar

Förkortning	Förklaring
<b>AHC</b>	arteria hepatica communis
<b>AIP</b>	autoimmun pankreatit
<b>AMS</b>	arteria mesenterica superior
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>CEA</b>	karcinoembryonalt antigen
<b>CP</b>	central pankreatektomi
<b>DGE</b>	försenad magsäckstömning
<b>DP</b>	vänstersidig pankreasresektion
<b>DPYD</b>	dihydropyrimidindehydrogenas
<b>DT</b>	datortomografi
<b>EDTA</b>	ethylenediaminetetraacetic acid
<b>EMA</b>	European Medical Agency
<b>ERCP</b>	endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi
<b>EUS</b>	endoskopiskt ultraljud
<b>EUS-FNA/FNB</b>	endoskopiskt ultraljudsledd finnålsbiopsi
<b>FISH</b>	fluorescence in situ hybridization
<b>FNA</b>	finnålsaspirat
<b>FNB</b>	finnålsbiopsi
<b>FPC</b>	familjär pankreascancer
<b>GEA</b>	gastroenteroanastomos
<b>GIST</b>	gastrointestinal stromacellstumör
<b>GNAS</b>	guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating activity polypeptide
<b>HBOCs</b>	hemoglobin-based oxygen carrier
<b>INCA</b>	Informationsnätverk för Cancervården; en IT plattform
<b>IPMN</b>	intraduktal papillär mucinös neoplasi
<b>KRAS</b>	kirsten rat sarcoma viral oncogene
<b>KVAST</b>	kvalitets- och standardiseringsdokument för patologi
<b>LAMS</b>	heltäckt metallstent (lumen apposing metal stent)

<b>LAPC</b>	lokalt avancerad pankreascancer
<b>MCN</b>	mucinös cystisk neoplasi
<b>MDK</b>	multidisciplinär konferens
<b>MRT</b>	magnetkameraundersökning
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NEC</b>	neuroendocrin cancer
<b>NET</b>	neuroendokrin tumör
<b>NGS</b>	next generation sequencing
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>nMDK</b>	nationell multidisciplinär konferens
<b>NTRK</b>	neurotrofisk tyrosin kinas receptor
<b>PACADI</b>	pancreatic cancer disease impact
<b>PanIN</b>	pankreatisk intraepitelial neoplasi
<b>PD</b>	pankreatoduodenektomi
<b>PDAC</b>	pankreatiskt duktalt adenokarcinom
<b>PEG</b>	perkutan endoskopisk gastrostomi
<b>PG</b>	pankreatogastrostomi
<b>PJ</b>	anastomos mellan pankreas och jejunum
<b>PNET</b>	neuroendokrin tumör i pankreas
<b>POPF</b>	postoperativ pankreasfistel
<b>PPPD</b>	pylorusbevarande pankreatoduodenektomi
<b>PROM</b>	patient reported outcome measures
<b>PS</b>	performance score (funktionsstatus)
<b>PRSS1</b>	serine Protease 1
<b>PTC</b>	perkutan transhepatisk kolangiografi
<b>R0</b>	radikal tumörresektion
<b>RAMPS</b>	radical antegrade modular pancreateosplenectomy
<b>rMDK</b>	regional multidisciplinär konferens
<b>RPD</b>	robotassisterad PD
<b>SCN</b>	serös cystisk neoplasi
<b>SEMS</b>	självexpanderbar metallstent





<b>SSPAC</b>	Swedish Study group of Pancreatic AdenoCarcinoma
<b>TC</b>	truncus coeliacus
<b>TNM</b>	tumour node metastasis staging
<b>TP</b>	total pankreatektomi
<b>TRK</b>	tyrosin kinas receptor
<b>TRS</b>	tumor regression score (tumörrespons)
<b>VMS</b>	vena mesenterica superior
<b>VP</b>	vena porta
<b>WHO</b>	World Health Organization

## KAPITEL 3

# Mål med vårdprogrammet

Målet med vårdprogrammet är att förbättra hela vårdkedjan för patienter med cancer i pankreas och säkerställa en effektiv och jämlik vård i landet. Vidare är förhoppningen att vårdprogrammet och det nationella kvalitetsregistret för pankreas och periampullär cancer ska leda till att eventuella skillnader i vårdkvalitet och tillgänglighet i landet upptäcks, och i så fall minskas.

För att genomföra detta och följa kvaliteten i landet har arbetsgruppen satt specifika mål för vårdprogrammet, vilka monitoreras via det nationella kvalitetsregistret. Kvalitetsindikatorer och målnivåer är närmare specificerade i kapitel [23 Kvalitetsindikatorer och målnivåer](#).

I samband med den första utgåvan av detta nationella vårdprogram, och under arbetet med det nationella kvalitetsregistret, startades följande nationella samarbeten:

- SSPAC (Swedish Studygroup for Pancreatic Cancer) är en svensk studie- och forskningsgrupp med representanter för alla regioner och de flesta specialiteter. Gruppen har en translationell del och en klinisk del.
- En nationell behandlingskonferens för speciellt komplicerade fall och för lokalt avancerade neoadjuvant behandlade patienter genomförs varje torsdag, med alla regionkliniker.
- Samarbetande regionkliniker har publicerat vetenskapliga publikationer.
- Styrgruppen för vårdprogrammet och kvalitetsregistret ingår i internationella samarbeten med vetenskapliga publikationer som resultat.
- Arbetsgruppen för det nationella vårdprogrammet har också deltagit mycket aktivt i starten av cancerföreningen PALEMA, som är den första patientföreningen inom området.

Dessa samarbeten har gett flera resultat som förhoppningsvis ska leda till en förbättrad vård och ett bättre omhändertagande av de drabbade patienterna. Under arbetet med detta vårdprogram och framöver är det allas önskan att ytterligare stärka samarbetena.

## KAPITEL 4

# Bakgrund och orsaker

## 4.1 Bakgrund

Med begreppet pankreascancer avses i texten duktal pankreascancer, om inget annat anges. Det är ofta svårt att med bilddiagnostik avgöra cancers ursprung och därför kommer termen periampullära tumörer att användas. De innefattar pankreascancer i caput (huvudet), men också cancer i duodenum (tolvfinger-tarmen), ampull/papilla Vateri (den gemensamma mynningen för gallgången och pankreasgången ut i duodenum) och de extrahepatiska (nedre) gallvägarna. Cancer i corpus och cauda pankreas ingår inte i termen periampullär. Incidensen av pankreas- och periampullär cancer visas nedan.

**Figur 1. Incidens av pankreas- och periampullär cancer 2022–2023**

ICDO-3 och kliniskt läge	Diagnostiserade fall, N (%)	
	2022	2023
<b>Malign tumör i pankreas (pankreascancer)</b>	<b>1660 (72.5%)</b>	<b>1574 (72.3%)</b>
C25.0 Caput (huvud)	774 (33.8%)	766 (35.2%)
C25.1 Corpus (kropp)	311 (13.6%)	321 (14.8%)
C25.2 Cauda (svans)	229 (10%)	207 (9.5%)
C25.3 Ductus (pankreasgång)	19 (0.8%)	18 (0.8%)
C25.8 Multifokal i läge C25	26 (1.1%)	18 (0.8%)
C25.9 Övergripande växt, samt pankreas UNS	301 (13.2%)	244 (11.2%)
<b>Neuroendokrin tumör i pankreas</b>	<b>159 (6.9%)</b>	<b>153 (7%)</b>
C25.4 Langerhanska öarna	159 (6.9%)	153 (7%)
<b>Maligna tumörer (övriga läge)</b>	<b>469 (20.5%)</b>	<b>448 (20.5%)</b>
C17.0 Duodenum (tolvfingerarm)	128 (5.6%)	114 (5.2%)
C24.0 Extrahepatiska gallvägar	249 (10.9%)	231 (10.6%)
C24.1 Ampulla/papilla Vateri inkl. periampullära reg. och ampullär zon	92 (4%)	103 (4.7%)
<b>Totalt</b>	<b>2288 (99%)</b>	<b>2175 (99%)</b>

Källa: Cancerregistret

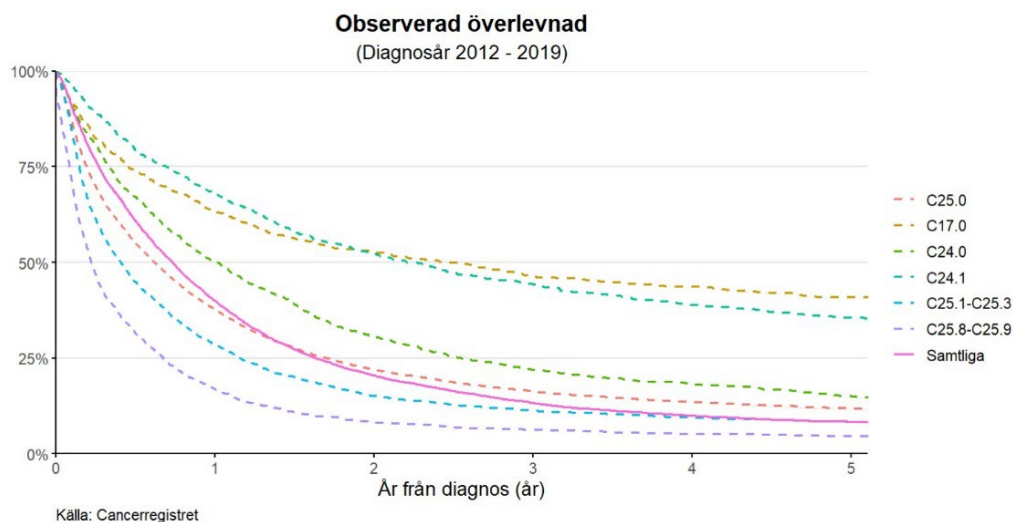
År 2023 registrerades i Sverige 2 175 nya tumörer utgående från pankreas och det periampullära området i cancerregistret, varav 1 574 utgjordes av pankreascancer. Antalet registrerade fall av pankreascancer har ökat under de senaste 20 åren. Den åldersstandardiserade incidensen eller insjuknandet för samtliga aktuella tumörformer minskade fram till slutet av 1990-talet, men har under de senaste åren ökat något (Cancerregistret, Statistiska centralbyrån).

Pankreascancer är den vanligaste tumörformen i den periampullära cancergruppen, med över 70 % av fallen enligt ovan tabell. I Sverige står pankreascancer för cirka 2 % av all nydiagnostiserad cancer och 9 % av alla dödsfall i cancer [1, 2]. I Sverige liksom i Europa är pankreascancer den tredje [3] vanligaste dödsorsaken i cancer [4]. Detta är ett uttryck för att tumören är svår att diagnostisera tidigt, innan den gett upphov till symtom.

Pankreascancer förefaller ha en lång latent fas (10–15 år) innan den initiala mutationen hunnit utvecklats till en manifest cancer med metastaserande egenskaper [5]. I dag finns dock inte någon möjlighet att praktiskt utnyttja detta för tidigare diagnostik.

När tumören diagnostiseras har lokal spridning utanför körteln respektive fjärrmetastasering redan ägt rum vid diagnostillfället i 75–85 % av fallen.

**Figur 2. Observerad överlevnad upp till 7 år efter diagnos**



För hela gruppen med pankreascancer är medianöverlevnaden 6–8 månader, vilket är ett uttryck för att sjukdomen i de flesta fall har ett snabbt förlopp. Femårsöverlevnaden för populationen ligger på cirka 7 % enligt pankreascancerregistrets årsrapport 2023. Lite bättre överlevnad (fig2) har man om tumören är belägen i huvudet på pankreas (C25.0) jämfört med lokal i kroppen



eller svansen (C15.1-C25.3) eller om det finns en direkt överväxt till annat organ (C25.8-C25.9) vilket speglar att fler patienter insjuknar tidigare med symtom om tumören sitter i huvudet (gulsot).

De dryga 25 % som kan erbjudas försök till botande behandling med kirurgi och cytostatika får i de allra flesta fall återfall i sjukdomen.

Medianöverlevnaden för malign tumör i pankreas vid kurativt syftande kirurgi är 27 månader, och över 25 % av patienterna lever efter 5 år (årsrapport 2023). Antal resektioner har sedan 2016 legat stadigt på 500–600 stycken/år.

## 4.2 Orsaker och riskfaktorer

Faktorer som har visats öka risken för pankreascancer är, utöver hög ålder, rökning [6], fetma [7] och typ 2-diabetes [8, 9]. Alkoholmissbruk [10] och kronisk pankreatit [11] innebär också en ökad risk. Vidare kopplas exponering för mutagena nitrosaminer, organklorerade ämnen, tungmetaller och joniserande strålning [12, 13] till en ökad risk, liksom ackumulering av asbestfibrer. En del av de nämnda substanserna verkar både som ”initiators” och ”promoters” av tumörer i pankreas [13, 14] [15, 16].

Första gradens släktingar (föräldrar, syskon och barn) till patienter har en något ökad risk för att drabbas av pankreascancer [17], och det förekommer ärftliga varianter [18]. Dessa är ofta relaterade till familjär pankreascancer, ärftlig pankreatit och ärftligt malignt melanom (se kapitel [6 Ärftlig risk för pankreascancer](#)).

Den farligaste faktorn i initieringsfasen av pankreascancer är inhalation av cigaretttrök, vilket ger en fördubblad risk för pankreascancer. Denna risk försvinner om man slutar röka.

## 4.3 Påverkbara faktorer för att minska risken

[Den europeiska kodexen mot cancer](#) lyfter fram tolv råd som kan minska risken för att drabbas av cancer.

Hälsosamma levnadsvanor och sunda solvanor utgör några av de viktigaste påverkbara åtgärderna för att minska insjuknandet i flera olika cancersjukdomar.

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor om levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder för levnadsvanor [19].

## 4.4 Primär prevention

Riskfaktorer kan delas in i två typer:

- endogena faktorer
  - ärftlig pankreatit (hänvisas till sekundär prevention/screening)
  - ärftlig risk för pankreascancer (hänvisas till sekundärprevention/screening)
  - diabetes typ 2
  - obesitas (BMI > 30)
- exogena faktorer
  - rökning
  - mutagena nitrosaminer
  - organklorerade ämnen
  - tungmetaller
  - joniserande strålning
  - asbest.

Primär prevention innefattar att ha hälsosamma levnadsvanor och hålla en hälsosam vikt samt undvika exponering för kända exogena faktorer såsom tobak och alkohol. Detta gäller särskilt för s.k. högriskindivider, det vill säga individer med ärftlig pankreatit eller individer från släkter med familjär pankreascancer. Det finns svenska riktlinjer för hur personer med ärftligt ökad risk för pankreascancer ska omhändertas [20], och i kapitel [6 Ärftlig risk för pankreascancer](#) finns rekommendationer för hur dessa individer ska utredas och omfattas av screeningåtgärder (sekundär prevention).

Ohälsosamma matvanor och låg fysisk aktivitet ökar dessutom risken att drabbas av obesitas och typ 2 diabetes.

Det finns ingen evidens för att utveckling av pankreascancer går att förebygga med medicinering.



## KAPITEL 5

# Screening

Screening används som metod vid sekundär prevention. Incidensen av sporadisk pankreascancer är för låg för att allmän screening ska kunna rekommenderas i befolkningen (se även [6 Ärftlig risk för pankreascancer](#)). Ärftlig risk för pankreascancer är också ovanligt. En svensk studie har visat att det finns en familjär ansamling hos färre än 5 % av cancerfallen [21], och internationellt anges andelen till 10 % [22]. Rökning ökar risken hos individer med familjär pankreascancer [23, 24]. Primär prevention gäller därför också för dem som ingår i ett screeningprogram.

Syftet med screening är att identifiera individer med ökad risk för att utveckla pankreascancer och att minska dödligheten genom tidig upptäckt av små botbara tumörer eller förstadier till cancer såsom pankreatisk intraepitelial neoplasi (PanIN) och intraduktal papillär mucinös neoplasi (IPMN) [18, 25]. Andra riskgrupper är patienter med ärftlig pankreatit (PRSS1-mutation) [26] och patienter med framskriden kronisk pankreatit (Cambridge IV) [11], speciellt om de är eller har varit storrökare [27, 28]. Dessa patienter har en signifikant ökad risk för att utveckla pankreascancer, och vid plötslig viktnedgång eller debut av diabetes bör de erbjudas MRT- eller DT-undersökning av buken.

I dag utnyttjas i första hand magnetkamera (MRT) för screening. Även endoskopiskt ultraljud (EUS) kan användas i utvalda situationer, exempelvis när MRT av olika skäl inte kan accepteras eller när specifika frågeställningar avseende diagnos behöver kompletteras [29-31]. Det är fortfarande oklart vid vilken ålder screeningen bör inledas eller avslutas, och vilket som är det optimala screeningintervallet. På grund av dessa oklarheter, och för att få möjlighet att utvärdera insatta åtgärder, bör man överväga att erbjuda individer med kraftigt ökad risk att delta i kontrollprogram som är multidisciplinärt förankrade, även om värdet av screening inte är validerat [25, 32].

Sekundär prevention är viktig för patienter med IPMN, och för dem med misstänkta IPMN-lesioner är det möjligt att förebygga utveckling av pankreascancer genom operation [30]. Det diskuteras dock om det är effektivt eller inte, liksom med annan screening [33].

## KAPITEL 6

# Ärftlig risk för pankreascancer

**Rekommendationer**

- Familjeanamnes för pankreatit och olika typer av cancersjukdom bör alltid efterfrågas vid insjuknande i pankreascancer.
- Om fynd i tumörvävnad inger misstanke om germline-mutation bör detta utredas vidare enligt nationell rekommendation, se avsnitt [6.5 Genetisk testning vid pankreascancer](#).
- Remiss till cancergenetisk mottagning kan övervägas för:
  - familj med tre eller fler fall av pankreascancer i samma släktgren
  - patient med pankreascancer som därutöver har minst två fall av malignt melanom i familjen – antingen hos patienten eller hos släktingar i samma släktgren
  - Patient med pankreascancer där familjeanamnesen inger misstanke om ärftligt bröst-/ovarialcancersyndrom, Lynchs syndrom eller Peutz-Jeghers syndrom.
- I de fall där kontroller erbjuds: Årlig MRT pankreas är rekommenderad screening-metod. EUS används vid utredning av oklara/misstänkta fynd (se avsnitt [9.4 Endoskopisk diagnostik och biopsi](#)). Syftet är att minska dödligheten genom tidig upptäckt av små botbara tumörer eller förstadier till cancer. Kontroller bör avslutas när patientens funktionsstatus inte längre möjliggör kirurgiskt ingrepp.
- Spara blodprov från individen som insjuknat i pankreascancer om remiss till cancergenetisk mottagning kan vara aktuell. Remittent kan efter dokumenterat muntligt samtycke tillvarata ett blodprov (5–10 ml EDTA) som sparas i biobank för att säkra möjlighet till cancergenetisk utredning i familjen.





## 6.1 Bakgrund

Beskrivningen ”ärftlig risk för pankreascancer” omfattar de patienter där insjuknandet i pankreascancer kan kopplas till en misstänkt, eller känd, genetisk förändring som antas medföra en förhöjd livstidsrisk att utveckla pankreascancer. Gruppen kallas i litteraturen familjär pankreascancer (FPC) då risken oftare verkar vara kopplad till familjebilden och mer sällan påvisas någon sjukdomskopplad variant i ett arvsanlag.

Minst 10 % av alla fall av pankreascancer har tidigare beskrivits som FPC i internationella studier och riktlinjer, men andelen FPC varierar i olika studier liksom den exakta definitionen av ”högrisk individer” avseende risk för pankreascancer.

Patienter med misstänkt FPC kan delas in i två grupper. Den första gruppen är liten (10–20 % av misstänkt FPC) och omfattar de patienter som efter genetisk utredning bekräftas ha en konstitutionell (medfödd) monogen skada i något av de arvsanlag/gener som har kopplats till en klart ökad risk för pankreascancer. I denna första grupp inräknas en liten andel patienter med genetiskt orsakad ärftlig pankreatit (fr.a. PRSS1) där sjukdomsprocessen sekundärt medför förhöjd livstidsrisk för pankreascancer. Majoriteten av de övriga beskrivna generna orsakar specifika ärftliga cancersyndrom med ökad risk för flera olika cancerformer där pankreascancer är en av dessa. Se [Tabell 1](#) och [Tabell 2](#).

Den andra, och större, gruppen betecknas familjär pankreascancer och innebär att det i familjen finns flera fall av pankreascancer bland nära släktingar i samma släktgren utan att någon specifik genetisk avvikelse kan påvisas (för definition se avsnitt [6.3.5 Familjärt ökad risk för pankreascancer](#)). I stället är det i dessa familjer sannolikt att ett flertal, idag ej kartlagda, genetiska faktorer samverkar och ger ökad risk för pankreascancer och/eller sårbarhet för externa riskfaktorer [\[34\]](#). De senaste åren har studier visat att upp till 20 % av pankreascancer-fallen kan vara kopplade till sådana medfödda genetiska avvikelser [\[34–38\]](#).

## 6.2 Precisionsmedicin vid pankreascancer

Tillgången till genetisk screening av både konstitutionellt DNA (vanligen blodceller) och tumörvävnad har ökat i klinisk verksamhet. Detta har bidragit till säkrare data avseende insjuknanderisker hos bärare av sjukdomskopplade mutationer. För flera cancerformer har det behandlingsprediktiva värdet ökat för genetisk information om både den aktuella tumören och medfödd genetisk konstitution.

Det finns i nuläget begränsade data och bristfälliga evidens för hur denna information skall tillämpas vid pankreascancer, men möjligheterna till mer individualiserad behandling prövas inom studier. Information om konstitutionell risk för biverkningar vid viss typ av behandling kan i vissa fall integreras i behandlingsplanering.

Vid flertalet hereditära cancersyndrom är livstidsrisken avsevärt högre för andra cancerformer än för pankreascancer, det aktuella insjuknandet kan då bli en viktig indikation för en genetisk utredning i syfte att minska total sjuklighet och dödlighet i cancersjukdom genom att erbjuda kontrollprogram för anlagsbärare i för den aktuella familjen.

## 6.3 Arvsanlag med koppling till hög risk för pankreascancer

### 6.3.1 Peutz-Jegher/STK 11

Peutz-Jeghers syndrom (PJS) är ett sällsynt multitumör syndrom som orsakas av mutationer i genen STK11. Förutom en cirka 11–55 % livstidsrisk för pankreascancer finns risk att utveckla tumörer i bland annat GI-kanalen och för kvinnliga bärare också en hög risk för bröstcancer. Det finns även kopplingar till andra tumörtyper [39]. Evidensen för att individer med PJS har en ökad risk för transformation av IPMN till pankreascancer har stärkts, och mycket talar för att processen är aggressiv när den väl startat (< 6 mån) och kan motivera tätare kontroller av IPMN i denna grupp [40].

### 6.3.2 CDKN2A

Vid mutation i CDKN2A ses en förhöjd risk för malignt melanom samt cirka 20 % livstidsrisk för pankreascancer [41] samt [42]. Det är därför viktigt att vid familjeanamnes för cancersjukdom även specifikt efterfråga fall av malignt melanom. För handläggning avseende risken för malignt melanom hänvisas till bilagan [”Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom” i Nationellt vårdprogram melanom](#).

### 6.3.3 Ärftlig pankreatit

Hereditär pankreatit definieras som pankreatit hos två eller fler individer i en familj omfattande två eller fler generationer, eller pankreatit associerad med mutation i PRSS1. Individer med mutation i PRSS1 har en klart förhöjd livstidsrisk på ca. 40–53 % att utveckla pankreascancer [43] och [38].



SPINK1 mutationer har en tydlig koppling till risk att utveckla pankreatit, men när det gäller risk för pankreascancer är data osäkra med tydliga skillnader mellan olika populationer [44, 45].

**Tabell 1. Arvsanlag/gener med koppling till starkt ökad risk för pankreascancer (PDAC)**

Syndrom/risk-tillstånd	Gen	Livstidsrisk för PDAC	Livstidsrisk för annan cancer	Ålder för PDAC-screening
<b>Pankreatit, hereditär form</b>	PRSS1	40–53 %	Nej	Från 40 år eller +20 år från 1:a pankreatit
<b>Peutz-Jeghers</b>	STK11	11–55 %	Ja	Från 40 år
<b>FAMMM ärfteftlig hög risk för melanom</b>	CDKN2A	20 %	Ja	Från 40 år

#### 6.3.4 Övriga syndrom med ökad risk för pankreascancer

Utöver ovan nämnda ses en ökad risk för pankreascancer bland annat i familjer med ärftlig bröst- och ovarialcancer, HBOCS, (mutationer i *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*), eller Lynchs syndrom (mutationer i *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) [38] (*GeneReviews*, *NIH*, *National Library of Medicine*). I dessa familjer är dock risken för annan cancer betydligt högre än risken för pankreascancer. För en frisk släkting som bär en patogen variant i någon av dessa gener är risken att få pankreascancer tydligt kopplad till om det sedan tidigare finns pankreascancer i familjen eller ej. Således är det viktigt att bedöma den enskilda familjens cancerhistoria samt kartlägga levnadsvanor innan beslut fattas om en frisk person som bär mutation i någon av dessa gener skall rekommenderas kontrollprogram eller ej.

Det finns även beskrivet kopplingar mellan mutationer i framför allt genen *ATM* och en förhöjd risk för pankreascancer [46, 47], men även mutationer i *BRIP1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D* har föreslagits ha viss koppling [35].

I familjer med ärftliga varianter i dessa gener är risken dock så låg att det inte blir aktuellt med kontrollprogram. Undantag kan göras om det finns flera fall av pankreascancer i en sådan släkt, se även familjärt ökad risk för pankreascancer. Genetisk screening av anlagsbärare görs enligt rekommendationer för dessa cancersyndrom (HBOCS).

Tabell 2. Övriga cancersyndrom med koppling till pankreascancer (PDAC)

Symtom/risk-tillstånd	Gen	Livstidsrisk för PDAC	Livstidsrisk för annan cancer	Screening för PDAC
Lynch/dMMR	MLH1/MSH2	4 %	Ja	Som vid FPC
Lynch/dMMR	MSH6, PMS2	< 4 %	Ja	Som vid FPC
HBOCS	BRCA2	Kvinnor < 1,5 % Män < 4 %	Ja	Om 1 FGS eller 2 i samma släktgren med PDAC (endast bärare)
	ATM	5–8 %	Ja	Som vid FPC
HBOCS	PALB2		Ja	Om 1 FGS eller 2 i samma släktgren med PDAC (endast bärare)
HBOCS	BRCA1	Lägre än BRCA2	Ja	Som vid FPC
	CHEK2	Låg	Ja	Som vid FPC

### 6.3.5 Familjärt ökad risk för pankreascancer

Definitionen av familjär pankreascancer (FPC) i internationell litteratur och inklusionskriterium för uppföljningsstudier i USA och Europa är sedan 2013:

Familj med två eller fler fall av pankreascancer hos sinsemellan förstegradssläktingar, utan att något annat ärftligt cancersyndrom kan styrkas [48], [38] och [37].

Risken för en person att diagnostiseras med pankreascancer ökar beroende på hur många släktingar som har diagnostiserats med pankreascancer och om någon är förstegradssläkting. Statistiskt uppskattas risken för pankreascancer till 4,6 gånger populationsrisken om personen har 1 förstegradssläkting med diagnosen, har personen 2 förstegradssläktingar med diagnosen ökar risken till 6,4 gånger populationsrisken. I inget av dessa fall kan kontroller rekommenderas.

Risken ökar till 32 gånger populationsrisken om det finns tre eller fler släktingar med pankreascancer. I en sådan familj med tre (eller fler) sinsemellan



förstegradssläktingar kan förälder/barn/syskon till familjemedlem med pankreascancer erbjudas kontroller från 50 år, eller 5 år innan yngsta insjuknandet (om diagnos < 50 års ålder). Detta är en mindre andel av de individer/familjer som betecknas FPC enligt definitionen ovan (två eller flera fall).

Andra faktorer, såsom rökning och nydiagnostiserad diabetes mellitus ger också en signifikant riskökning i FPC-familjer [38] och [37]. Livsstilsrekommendationer är därför särskilt viktigt vid FPC.

## 6.4 Utredning

Anamnesen ska alltid innehålla vilka cancersjukdomar som förekommer i släkten samt om möjligt ålder vid insjuknande. Om misstanke om annat ärftligt cancersyndrom framkommer, t.ex. bröst/ äggstockscancer, familjärt malignt melanom eller Lynchs syndrom, bör patienten remitteras till cancertgenetisk mottagning. För att säkra att en sådan utredning kan genomföras i alla dess delar bör blodprov (5–10 ml EDTA) arkiveras. Blodprovet skickas till Klinisk genetisk utredningsenhet. Detta möjliggör cancertgenetisk utredning även om patienten avlidit.

En ärftlighetsutredning/genetisk testning kan göras med målsättningen att förklara sjukdomen och identifiera släktingar med ökad risk för pankreascancer och/eller annan cancersjukdom i familjen. Individer med kraftigt förhöjd risk kan då erbjudas kontrollprogram med syftet att minska dödligheten genom tidig upptäckt av små botbara tumörer eller förstadier till cancer. Utredningen kan också göras för att utesluta att den aktuella patienten bär på en patogen variant som tillhör ett cancersyndrom med eventuell risk för annan cancersjukdom.

Ett tredje möjligt syfte med genetisk testning kan vara att hitta indikationer för målstyrd behandling av tumören, risk för biverkningar eller på annat sätt styra behandlingsval för den aktuella patienten. Se avsnitt [14.3.2 Systemiskt spridd pankreascancer](#).

## 6.5 Genetisk testning vid pankreascancer

### 6.5.1 Vem skall rekommenderas genetisk screening avseende möjlig ärftligt ökad risk för pankreascancer?

(Föreslagna gener för analys anges inom parentes.)

- Individ/familj där det finns tre eller flera sinsemellan förstegradssläktingar med pankreascancer. (Analys av generna CDKN2A, STK11, BRCA2.)
- Patient med pankreascancer där det finns anamnes på minst två fall malignt melanom, antingen hos patienten eller hos släktingar i samma släktgren. (Analys av CDKN2A.)
- Patient med pankreascancer där familjeanamnesen inger misstanke om ärftligt bröst/ovarialcancer syndrom, Lynchs syndrom eller Peutz-Jeghers syndrom. (Analysval utifrån misstänkt syndrom.)
- Patient med pankreascancer och/eller pankreatit där det finns misstanke om familjär pankreatit. (Analys av PRSS1.)

### 6.5.2 Behandlingsprediktiv testning

I dagsläget rekommenderas t.ex. platinumbaserad cytostatikabehandling till patienter med pankreascancer som är konstitutionella bärare av patogena varianter i BRCA1, BRCA2 eller PALB2. Se avsnitt [12.2 Behandlingsöversikt onkologi](#) och avsnitt [13.8 Onkologisk behandling vid kurativ intention](#).

Internationellt görs sådan testning ibland på tumörvävnad vid pankreascancer eftersom även tumörspecifika genetiska fynd kan vara viktiga för behandlingsplanering; sådan testning kan vara aktuell inom studier även i Sverige. Om testning på tumörvävnad utförs och svaret inger misstanke om germline mutation bör detta utredas vidare i enlighet med [nationell rekommendation \(cancercentrum.se\)](#).

### 6.5.3 Vem ansvarar för den konstitutionella genetiska testningen?

Genetisk screening av konstitutionella varianter kan antingen genomföras vid den behandlande enheten och/eller vid en cancertgenetisk mottagning. Inför testning bör genetisk vägledning erbjudas och patienten informeras om vilken screening som görs och vad ett eventuellt fynd av en patogen variant har för betydelse.



Om genetisk testning genomförs för att styra behandlingsval kan testning med fördel genomföras vid den behandlande enheten för att så snabbt som möjligt få information som kan påverka behandlingsplanering. Det är då viktigt att förstå, och informera patienten om, att en behandlingsprediktiv testning också kan ha betydelse för hans släktingar. Om misstanke om ärftlighet stärks av fynd som görs vid behandlingsprediktiv testning utanför en cancertgenetisk mottagning bör patienten remitteras till en cancertgenetisk mottagning för att få genetisk vägledning och information om möjlig genetisk utredning i familjen.

Om familjehistorien och aktuell anamnes inger misstanke om ärftlig pankreatit (se avsnitt [6.3.3 Ärftlig pankreatit](#)) kan analys av i första hand PRSS1 övervägas. Denna testning kan göras via den behandlande enheten. Vid fynd av patogen variant bör patienten sedan remitteras till onkogenetisk enhet för fortsatt omhändertagande och eventuell familjeutredning.

Om familjehistorien inger misstanke om ärftligt cancersyndrom kan patienten remitteras till cancertgenetisk mottagning för utredning. Där inhämtas familjeanamnes samt information om riskfaktorer vilket gemensamt ligger till grund för beslutsfattande angående genetisk screening.

## 6.6 Kontroller

Syftet med kontroller av friska individer är att minska dödligheten i pankreascancer genom upptäckt av små botbara tumörer eller förstadium till cancer. Argumentet för kontroller har varit att pankreascancer är en svårbehandlad sjukdom som ofta upptäcks i ett sent skede.

De kontrollprogram som är utvärderade i vetenskaplig litteratur har fortfarande inte visat någon statistiskt säkerställd sänkt dödlighet i hela gruppen familjär pankreascancer (FPC), men av de fall som hittills rapporterats inom ramen för screening-program har en hög andel varit Stadium I och resektabla [[36](#), [49](#)]. Man har ännu inte heller sett någon säkerställd hälsoekonomisk vinst med kontroller; en metaanalys av 19 studier på totalt 7 085 patienter med hög risk för pankreascancer har visat att man behöver screena 135 patienter för att identifiera en patient med en så kallad högrisk förändring [[49](#)].

Däremot finns nya data som visar att screening-programmen är värdefulla för individer med starkt förhöjd livstidsrisk, t.ex. bärare av sjukdomskopplade varianter i CDKN2A och STK11. Evidens tyder även på att kontroller av individer definierade som FPC utan fynd av risk-anlag ger få eller inga fynd av begynnande pankreascancer [[41](#), [50](#)].

Därför bör endast de individer som har en markant riskökning inkluderas i kontrollprogram. Dessa individer behöver även få information om kontrollprogrammets för- och nackdelar, dvs risken att man opereras för en benign åkomma, samt att även vid tidig upptäckt av pankreascancer har sjukdomen ofta en dålig prognos.

Alla individer med ärftligt eller familjärt förhöjd risk bör få information att rökning och alkohol ökar risken att drabbas av pankreascancer och kan ge en tidigare debut av sjukdomen [51].

### 6.6.1 Vilka bör erbjudas kontroller?

Med anledning av ovan nämnda osäkerhet avseende kontrollprogrammets nytta har vi i Sverige valt att vara mer restriktiva avseende rekommendationer för kontroller än det som beskrivs sedan tidigare i europeiska och internationella riktlinjer. Det gäller både vilka som bör erbjudas genetisk testning samt vilka som bör erbjudas kontrollprogram baserat på genetiskt och/eller familjärt kopplad förhöjd livstidsrisk för pankreascancer.

Kontroller bör endast rekommenderas de individer med så markant förhöjd risk för pankreascancer att risken för att skada en frisk individ anses motiverad. Individer med patogen variant i generna PRSS1, CDKN2A och STK11 uppfyller dessa risknivåer och bör alltid erbjudas kontroller (se [Tabell 1](#)) [48]. För andra riskanlag behöver den aktuella genvarianten och släktanamnesen bedömas vid onkogenetisk enhet för rekommendation om kontroller (se [Tabell 2](#)).

I en familj med tre (eller fler) sinsemellan förstegradssläktingar kan förälder/barn/syskon till familjemedlem med pankreascancer erbjudas kontroller från 50 år, eller 5 år innan yngsta insjuknandet (om diagnos < 50 års ålder). Se avsnitt [6.3.5 Familjärt ökad risk för pankreascancer](#).

### 6.6.2 Kontrollprogrammets utförande

För de individer som rekommenderas kontroller finns internationellt konsensus angående kontrollprogrammets upplägg [48].

Vårdprogrammet rekommenderar därför att kontrollprogram läggs upp i enlighet med detta, se förslag nedan:

- Årlig MRT. EUS används vid fortsatt utredning av misstänkta/oklara fynd.
- Rutinmässig kontroll av fastesocker (B-glc) och/eller HbA1c.





- Komplettering med tumörmarkör CA 19-9 vid eventuella oklara fynd på radiologisk undersökning.

Startålder för kontroller varierar. För individer med högst risk (bärare av patogen variant i STK11, CDKN2A och PRSS1) rekommenderas kontroller från 40 års ålder (se [Tabell 1](#)).

Vid FPC eller ärftligt bröst-ovarialcancer syndrom eller Lynchs syndrom där kriterier för kontroller är uppfyllda (se [Tabell 2](#)) rekommenderas kontroller från 50 års ålder, eller 5 år innan yngsta insjuknandet (om diagnos < 50 års ålder).

## KAPITEL 7

# Intraduktal papillär mucinös neoplasi (IPMN)

## Rekommendationer

- IPMN utreds med MRT och/eller DT. (+++)
- Huvudgångs-IPMN är associerat med hög risk för cancer och pankreasresektion rekommenderas. (+++)
- Sidogångs-IPMN innebär låg risk för cancer och patienter som bedöms klara en framtida pankreasresektion följs i kontrollprogram. (+++)
- Resektion rekommenderas vid sidogångs-IPMN enligt vårdprogrammets absoluta och relativa indikationer för kirurgi. (++)
- Vid multifokal sidogångs-IPMN rekommenderas inte total pankreatektomi om inte cystornas karaktär i olika delar av pankreas motiverar detta. (++)
- IPMN följs upp med MRT eller EUS. (+++)
- Intraoperativt fryssnitt från resektionsytan rekommenderas för att avgöra resektionens omfattning. (++)
- Patienter som genomgått partiell pankreasresektion för IPMN har en ökad risk för återfall, och dessa patienter ska följas. (++)
- Små icke-definierbara cystor saknar tydlig sidogångsförbindelse till huvudgången och mäter < 15 mm. De är inte riskfaktorer för malignitet och det finns evidens för att följa dessa årligen i tre år. Om de är stabila kan fortsatt uppföljning göras vartannat år. (+)

## 7.1 Bakgrund

Den exakta prevalensen av pankreascystor i befolkningen är oklar men allt från 2 till 49 % har rapporterats. Den absoluta majoriteten av dessa cystor är asymtomatiska och upptäcks som bifynd i samband med bilddiagnostik som utförs av annat skäl. Det finns ingen skillnad mellan könen, men risken för att utveckla cystor ökar markant med stigande ålder [52-54]. IPMN är den vanligaste förekommande cystsjukdomen i pankreas. Morfologiskt delas IPMN in i huvudgångs-IPMN och sidogångs-IPMN, baserat på den del av



gångssystemet som är drabbat. IPMN betraktas allmänt som en premalign förändring med en tydligt kartlagd molekyllär progressionsväg till cancer, vilket ger potentiell möjlighet till tidig intervention innan cancer etableras.

Kunskaperna om IPMN och risken för malignifiering ökar kontinuerligt. Patienter med engagemang av pankreas huvudgång anses fortsatt ha en hög risk för cancer och ska i första hand behandlas med kirurgi, medan de med sidogångstyp har en låg risk [55, 56]. Detta gäller i synnerhet cystor som är små och som inte har förändrats med tiden.

Uppföljning är en viktig del av sekundärprevention vid IPMN, för att tidigt upptäcka och behandla innan malignifiering äger rum.

Det finns flera riktlinjer för diagnostik och behandling av IPMN. Bland de mest använda är de europeiska [57] och de internationella riktlinjerna [58] vilka till stora delar överlappar varandra. Det finns dock distinkta skillnader, framför allt när det gäller uppföljningsintervall. De europeiska riktlinjerna har ett kontrollintervall på 6–12 månader, oavsett cystornas storlek, medan de internationella tillåter glesare kontroller vid små cystor. Vårdprogrammets riktlinjer utgår i första hand från de europeiska riktlinjerna, men med stöd av de internationella riktlinjerna lämnas utrymme för glesare kontroller vid små cystor (< 1,5 cm) och cystor med oförändrad storlek över tid [59, 60].

I regel krävs omfattande bukkirurgi för att behandla IPMN-cystor, och därför ställs höga krav på riskavvägning mot nyttan för patienten att ingå i uppföljningsprogram och genomgå kirurgi. Det kan dock vara svårt att avgöra cystornas malignitetspotential vilket komplicerar riskavvägningen. Därtill är de rådande riktlinjerna av sådan karaktär att utformade på ett sätt som resulterar i en överbehandling av cystor. Data från det svenska kvalitetsregistret för tumörer i pankreas och periampullärt visar till exempel att tre av fyra som opereras endast har lågradiga cellförändringar vid operation. Liknande siffror har presenterats internationellt [61, 62].

## 7.2 Diagnostik

För att diagnostisera IPMN rekommenderas i första hand MRT och/eller DT [57, 63].

EUS med eller utan fin nålspunktion är inte förstahandsval men kan vara av värde i vissa fall, t.ex. vid större cystor ( $\geq 4$  cm) som kan bli aktuella för kirurgi men där man vill differentiera mellan premaligna cystor (t.ex. IPMN) och benigna cystor (t.ex. seröst cystadenom och pseudocysta).

Finnålspunktion av cystsväggen kan vara ett sätt att få mer cellmaterial, i synnerhet från murala noduli, men det är associerat med hög risk för procedurrelaterade komplikationer och rekommenderas inte som rutin [64, 65].

Cytologisk analys av cystsvätskan för att bekräfta en premalign cista har låg träffsäkerhet [66, 67]. Dock kan förekomst av mucin spåras med hjälp av mucinfärgning (glasutstryk).

Karcinoembryonalt antigen (CEA) i cystsvätska, med en koncentration som överskrider CEA > 192 ng/ml, har visat sig vara en brytpunkt för att särskilja premaligna och benigna cystor [68-70].

Glukoskoncentration i cystsvätska, med en brytpunkt för glukos vid < 50 mg/dl, indikerar en premalign cista [71-73].

Pankreasamylas i cystsvätska < 250 U/L kan med säkerhet utesluta pseudocysta, men i övrigt ger mätning av pankreasamylas inget mervärde när det gäller neoplasifrågeställning [74].

DNA-baserade tester av cystsvätska är under utveckling, med målet att skilja mellan premaligna och benigna cystor, men de används ännu inte inom klinisk verksamhet [75-78].

ERCP-assisterad intraduktal pankreatoskopi kan i svårbedömda fall vara till stöd för att visualisera och tillåta riktad mikrobiopsering av misstänkta IPMN-förändringar i huvudgången och samtidigt ge en preoperativ uppfattning om förändringarnas utbredning [79]. Framför allt är det användbart om man är osäker på om huvudgångsvidgningen är sekundär till en IPMN-sjukdom eller en passiv vidgning till följd av pankreasatrofi vid kronisk pankreatit. Rutinmässig användning rekommenderas inte utan risken för komplikationer (akut pankreatit) måste beaktas och ställas i relation till nyttan.

Eftersom IPMN kan vara en svårtolkad diagnos gentemot andra cystor bör den första diagnostiska undersökningen som ger misstanke om IPMN bedömas av en radiolog med erfarenhet inom området. Om diagnosen är osäker, eller om det finns oroväckande drag (se avsnitt [7.2.2.2 Kriterier för kirurgi](#)) i cystor, bör fallet förevisas på en regional multidisciplinär konferens (MDK). Patienten kan följas upp på hemortssjukhuset till dess att hen inte längre är operabel eller tills förändringarna ändrar karaktär på ett sådant sätt att patienten ska remitteras till en regional kirurgklinik för att bedöma om det är aktuellt med kirurgi eller hur fortsatta kontroller ska planeras.



## 7.2.1 Handläggning av huvudgångs-IPMN och blandtyp av huvudgångs- och sidogångs-IPMN

Dilatation av huvudgången med mer än 5 mm är associerat med ökad risk för cancer (ca 60 %) och ska övervägas som indikation för kirurgi [56, 57, 80].

En partiell pankreatektomi rekommenderas när man inte kan påvisa engagemang av hela huvudgången. Fryssnitt tas från resektionsytan för att utesluta höggradig cellförändring eller invasiv cancer inför beslut om resektionens omfattning.

## 7.2.2 Handläggning av sidogångs-IPMN

### 7.2.2.1 Konservativ behandling

Sidogångs-IPMN innebär en låg risk för cancer och de flesta patienter kan följas och handläggas konservativt.

Majoriteten av patienter med sidogångs-IPMN ska följas tills de blir aktuella för kirurgi, men bara så länge patienten har en funktionsstatus som tillåter operation [57, 81]. Malignitetsrisken ökar med tiden [81, 82].

Patienter med nyupptäckt (nyttillkommet jämfört med tidigare radiologiska undersökningar hos patienten) sidogångs-IPMN, som inte är aktuella för omedelbar kirurgi, bör följas. Rekommenderad uppföljning är 6:e månad under första året och sedan årligen så länge det inte tillkommer förändringar som motiverar kirurgi (se avsnitt [7.2.2.2 Kriterier för kirurgi](#)) eller faktorer som gör att uppföljningen bör avslutas. Som uppföljning rekommenderas MRT eller EUS [57, 58]. I första hand informeras patienten via en telefonkontakt alternativt ett mottagningsbesök för att gå igenom aktuell samsjuklighet och funktionsstatus samt informera om resultat från senaste genomförda undersökning. Patienter som når hög ålder (> ca 80 år) och/eller har samsjuklighet som förhindrar en pankreasoperation bör avsluta kontrollerna.

Det finns studier som visar mycket begränsade risker vid små sidogångs-IPMN [59, 60, 83]. Efter varje utförd undersökning bör därför den ansvariga läkaren göra en aktiv avvägning mellan det fortsatta behovet av uppföljning och den förhållandevis låga risken vid små och stationära sidogångs-IPMN. Det gäller i synnerhet hos äldre patienter med samsjuklighet. Detta stöds av en nyligen publicerad multicentrisk studie där risken för stationära cystor (< 3 cm hos patienter > 75 år eller ≤ 1,5 cm hos dem ≥ 65 år i 5 år) anses vara jämförbar med risken hos normalpopulationen, och att det följaktligen är säkert att

avsluta kontrollerna [84]. Vidare bör man bevaka de negativa konsekvenserna med uppföljning i form av onödig oro hos patienten, resursåtgång och kostnadseffektivitet samt riskerna med eventuell förebyggande kirurgi [62, 85, 86]. Se även avsnitt [7.5 Små icke-definierbara cystor](#).

Högriskindivider (familjär förhöjd risk alternativt genetisk predisposition för pankreascancer) med IPMN har tidigare handlagts på samma sätt som de utan förhöjd risk [48]. En nyligen publicerad studie visar dock att högriskindivider med IPMN har högre incidens och snabbare tillväxt av IPMN jämfört med personer med endast genetisk predisposition, och att de med genetisk predisposition för pankreascancer och samtidig IPMN har högre risk för cancerutveckling. Det finns skäl för att vara mer vaksam på högriskindivider med IPMN, men fler studier behövs för att avgöra kontrollintervall och indikation för kirurgi [87].

#### 7.2.2.2 Kriterier för kirurgi

Kirurgi ska idealiskt utföras vid IPMN med höggradig dysplasi, utan övergång i invasiv cancer, eftersom prognosen vid IPMN-cancer anses vara densamma som för duktalt adenokarcinom. Riktlinjerna skiljer mellan absoluta och relativa indikationer för kirurgi. Dessa kan även användas för att bedöma hur stark indikationen för behandling är i relation till patienternas samsjuklighet och kondition; det framgår att kirurgi bör erbjudas till patienter utan signifikant sjuklighet och en eller flera relativa indikationer för kirurgi. Om det finns flera relativa indikationer tycks risken för cancer vara högre än om det endast gäller en, men detta behöver utvärderas prospektivt [88].

Absolut indikation:

- Positiv cytologi för malignitet/höggradig dysplasi
- Solida tumörområden
- Ikterus ("gulsot") (tumörrelaterad)
- Kontrastladdande solid komponent  $\geq 5$  mm
- Dilatation av pankreas huvudgång  $\geq 10$  mm.

Relativ indikation:

- Maximal diameter av cystan  $\geq 4$  cm
- Snabb storleksökning  $\geq 5$  mm per år
- Kontrastladdande solid komponent  $< 5$  mm
- Förhöjd serumnivå av CA19-9 ( $> 37$  U/mL i frånvaro av ikterus)
- Dilatation av pankreas huvudgång 5,0–9,9 mm
- Symtom (akut pankreatit orsakad av IPMN eller nydebuterad diabetes).



### 7.2.2.3 Val av kirurgi

Valet av kirurgi beror på olika faktorer:

- Onkologisk resektion (operation med säkra marginaler) görs om malignitet inte kan uteslutas.
- Partiell pankreatektomi kan göras vid unifokal sjukdom eller vid multifokal sjukdom med misstanke om malignitet i en lesion, om ett intraoperativt fryssnitt utesluter cancer och/eller höggradig dysplasi.
- Vid multifokal IPMN uppstår varje cysta oberoende av de andra och har ett eget biologiskt uttryckssätt. Det gör att en total pankreatektomi inte kan rekommenderas för multifokal sidogångs-IPMN, om inte cystornas utseende i olika delar av pankreas motiverar detta. Beslutet grundas också på patientens ålder, funktionsstatus och följsamhet (både för kirurgi och för uppföljning) [57, 58, 89].

### 7.2.2.4 Intraoperativt fryssnitt

Det är oklart i vilken utsträckning fryssnitt och/eller intraoperativ intraduktal pankreatoskopi kan vara vägledande för valet av resektionens omfattning. Trots det rekommenderas fryssnitt vid resektionsmarginlen i alla nuvarande riktlinjer [57, 90]. Vid låggradig dysplasi görs inget mer, men det rekommenderas starkt att göra ytterligare resektion vid höggradig dysplasi och/eller invasiv cancer. Intraoperativ intraduktal pankreatoskopi kan utföras för att säkerställa diagnosen och avgöra läget och omfattningen av huvudgångs-IPMN. Det bör dock inte utföras rutinmässigt utan endast i utvalda fall.

## 7.3 Uppföljning efter pankreasresektion för IPMN

Patienter som har genomgått partiell pankreasresektion för IPMN har en ökad risk för att sjukdomen återkommer i kvarvarande pankreas. Dessa patienter ska följas med MRT eller EUS en gång per år [91, 92]. Ca 19-9 kan adderas vid avvikande fynd eller dynamik i bildutseendet. Viktig avvägning i denna rekommendation är patientens ålder, om det finns inga synliga eller små cystor i kvarvarande delen av pankreas samt om det endast förekom låggradig dysplasi i den bortopererade delen av pankreas. Nyttan med en uppföljning måste då noggrant måste värderas. Efter operation av höggradig dysplasi eller huvudgångs-IPMN rekommenderas uppföljning var 6:e månad under de första 2 åren och sedan årligen (se avsnitt [7.2.2 Handläggning av sidogångs-IPMN](#)) [57].

## 7.4 Onkologisk behandling

Det finns lite data om onkologisk behandling av cancer som utgår från IPMN [57]. Rekommendationen är att erbjuda samma vård som vid pankreascancer, se avsnitt [13.8 Onkologisk behandling vid kurativ intention](#), avsnitt [14.3 Onkologisk behandling i palliativ situation](#) samt avsnitt [12.2 Behandlingsöversikt onkologi](#).

## 7.5 Små icke-definierbara cystor

Vid fynd av små cystor i pankreas är det ofta svårt att säkert fastställa vilken typ det rör sig om. Små icke-definierbara cystor saknar tydlig sidogångsförbindelse till huvudgången och mäter  $< 15$  mm. De är inte riskfaktorer för malignitet och det finns evidens för att följa dessa årligen i tre år [93]. Om de är stabila kan fortsatt uppföljning göras vartannat år. För cystor  $\geq 15$  mm, för vilka man inte kan utesluta mucinös natur, är uppföljningen densamma som vid sidogångs-IPMN [55]. För ytterligare referenser, se t.ex. de europeiska riktlinjerna [57].





## KAPITEL 8

# Symtom och tidig utredning

### 8.1 Symtom och kliniska fynd

#### Rekommendationer

De kliniska fynden vid debut av pankreascancer är få, men viktnedgång, smärta och ikterus är bland de vanligaste debutsymtomen. (++++)

- Pankreascancer bör finnas med som en av flera möjliga misstänkta orsaker vid akut insättande pankreatit utan kända predisponerande faktorer. (+++)
- Uppvisande av alarmsymtom ska innebära misstanke om pankreascancer och leda till en utredning. (++++)
- Alarmsymtom innefattar ikterus eller gallstas, palpabel knöl i övre delen av buken och smärta i övre delen av buken eller ryggen tillsammans med ofrivillig viktnedgång, särskilt i samband med nydebuterad diabetes.
- Patienten utreds inom ramen för standardiserat vårdförlopp.

Pankreascancer är en klinisk utmaning eftersom den ger vaga och ospecifika symtom, vilket bidrar till sen diagnos. Möjligheten till tidig upptäckt är begränsad, men detta är ett mycket aktivt forskningsområde. Även små tumörer kan uppvisa systemisk sjukdom [94].

Till de vanligaste symtomen vid debut räknas viktnedgång, smärta och ikterus [95-97]. De kliniska fynden vid debut är få eftersom tumören oftast inte är palpabel, men om gallvägarna är helt obstruerade kan ibland en utspänd gallblåsa palperas (Courvoisiers tecken).

Ofrivillig viktnedgång är det vanligaste debutsymtomet, men det är samtidigt mycket ospecifikt. Smärta är vanligast vid tumör i corpus och cauda, och beskrivs som molande värk i epigastriet som ofta strålar ut mot ryggen.

Vid tumör i caput är ikterus det vanligaste symtomet, och det kallas ofta ”tyst ikterus” pga. avsaknaden av kolikartad smärta. Ikterus kan ge svår klåda,

trötthet och aptitlöshet. Denna form är samtidigt förenad med en bättre prognos, eftersom tumörer i caput ger symtom tidigare än mer vänstersidigt belägna tumörer [98]. Vid periampullär cancer är ikterus ofta det enda symtomet.

Pankreascancer bör finnas med som differentialdiagnos även vid utredning av akut insättande pankreatit utan kända predisponerande faktorer samt vid diabetesdebut utan känd ärftlighet [99, 100].

Nydebuterad diabetes typ 2 bör föranleda en mer riktad anamnes för att bedöma möjligheten till en tidig pankreascancer. Prevalensen är ca 1,5% hos dessa, dvs fördubblat mot populationsrisken på 0,8 % [101].

Paramaligna symtom såsom extrem trötthet, aptitlöshet, ascites, kräkningar och illamående är ofta tecken på spridd sjukdom. Patienter med upprepade trombosor (> 1) utan bakomliggande annan känd orsak har en ökad risk för att utveckla pankreascancer [102], och man kan överväga screening med DT eller MRT åtminstone en gång för detta.

DEBUTSYMPTOM		
		Ungefärlig förekomst
<b>Vanliga symtom</b>		
	Ofrivillig viktnedgång	60–90 %
	Smärta	50–80 %
	Ikterus	50–75 %
	Illamående	30 %
<b>Övriga symtom</b>		
	Diabetes utan ärftlighet	5 %
	Akut pankreatit	3 %

Följande räknas som **alarmsymtom**:

- Ikterus eller gallstas
- Palpabel knöl i övre delen av buken
- Smärta i övre delen av buken och/eller ryggen tillsammans med ofrivillig viktnedgång, särskilt i samband med relativt nydebuterad diabetes och/eller steatorré.



Dessa symtom inger särskild misstanke om pankreascancer och ska leda till en utredning.

## 8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Uppvisande av alarmsymtom (se avsnitt [8.1 Symtom och kliniska fynd](#)) ska leda till relevant provtagning och samtidig remiss till diagnostisk undersökning (filterfunktion). Om patienten däremot är kraftigt ikterisk ska man överväga en remiss för akut omhändertagande.

Misstanke ska leda till vidare undersökning enligt följande:

- Ikterus eller gallstas: akut (inom 24 timmar) ultraljud av lever, gallvägar och pankreas.
- Palpabel knöl i övre delen av buken: DT buk.
- Smärta i övre delen av buken och/eller ryggen tillsammans med ofrivillig vikttnedgång: gastroskopi.
- Något av ovanstående symtom i kombination med nydiagnostiserad diabetes: DT buk.
- Kvarvarande malignitetsmisstänkta besvär som inte förklarats av ultraljud eller gastroskopi: DT buk.

Vid stark malignitetsmisstanke kan utredningsprocessen förkortas genom DT pankreas redan i denna situation.

Svaret ska skyndsamt tas om hand, och om ett kriterium för välgrundad misstanke är uppfyllt ska patienten omedelbart remitteras till utredning enligt det standardiserade vårdförloppet.

Misstanken om pankreascancer räknas som välgrundad vid ett eller flera av följande:

- bilddiagnostiskt eller endoskopiskt fynd som talar för potentiellt malign förändring (inklusive huvudgångs-IPMN och vidgad pankreasgång) i pankreas eller periampullärt
- MRT-fynd som talar för sidogångs-IPMN som uppfyller absoluta eller relativa kriterier för kirurgi enligt nationellt vårdprogram
- gallstas som inte är kopplad till gallstens- eller leversjukdom
- cyto- eller histopatologiskt fynd som talar för malignitet i pankreas eller periampullärt
- misstanke om malignitet i pankreas eller periampullärt vid bukoperation.

Ytterligare information om ingång till standardiserat vårdförlopp för pankreascancer finns på RCC:s webbsida: [Standardiserat vårdförlopp för pankreascancer](#).

### **8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke**

I ett fåtal fall finns misstanke om cancersjukdom i pankreas eller periampullärt, trots att villkoren i avsnitt [8.2](#) inte uppfylls, och då ska patienten remitteras för vidare utredning i enlighet med regionens remissrutiner. Den fortsatta utredningen sker då utanför det standardiserade vårdförloppet.

### **8.4 Kontakt med slutenvård om standardiserade vårdförlopp**

I slutenvården måste det finnas en koordinator för standardiserade vårdförlopp på den enhet som hanterar remisser inom området misstänkt pankreascancer. Denna enhet måste tydligt förmedla till alla primära vårdgivare hur koordinatorsnämnd kontaktas. Koordinatorns uppgift är att överblicka och koordinera pankreascancerutredningar och att utgöra en tydlig länk mellan primär vårdgivare och slutenvård, för att ytterligare underlätta snabb kommunikation och effektivisera den enskilda patientens vårdförlopp.

Den aktuella patienten ska också få kontaktuppgifter till koordinatorsnämnd för att själv snabbt kunna informera sig om de olika stegen i det standardiserade vårdförloppet.



## KAPITEL 9

# Diagnostik

### 9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Utredning enligt standardiserat vårdförlopp finns beskrivet på sidan [Standardiserat vårdförlopp](#) under punkt 2 och 3. En detaljerad beskrivning finns även nedan.

### 9.2 Bilddiagnostisk utredning

#### 9.2.1 Bilddiagnostik

##### Rekommendationer

- Vid ikterus bör transabdominalultraljudundersökning utföras inom 24 timmar. (+++)
- Vid klinisk misstanke om pankreastumör bör DT utföras. (+++)
- Vid välgrundad misstanke om pankreascancer, och inför bedömning vid MDK, bör man utföra inriktad DT pankreas enligt optimerat undersökningsprotokoll samt DT torax. (+++)
- Stentning av gallvägarna bör inte utföras före någon av de ovan nämnda undersökningarna, eftersom ERCP och stentning kan skapa inflammatoriska förändringar och artefakter som försvårar bedömningen. (+++)
- Vid oklara fynd av pankreasinriktad DT bör man göra kompletterande undersökningar med EUS, MRT eller kontrastförstärkt transabdominalt ultraljud för definitiv diagnostik. Värdet av PET-DT är oklart. (+++)
- Behovet av kompletterande radiologisk utredning avgörs ofta bäst av en specialinriktad radiolog, men i komplexa fall eller vid komplicerande faktorer kan beslutet behöva fattas vid en rMDK. (++)

Enligt det standardiserade vårdförloppet ska transabdominal ultraljudundersökning utföras inom 24 timmar vid ikterus eftersom fynden har stor betydelse för det akuta omhändertagandet av patienten, och eftersom undersökningen har hög känslighet för att påvisa dilaterade gallvägar [103].

Ultraljud har hög tillgänglighet och låg kostnad och används därför ofta som initial undersökningsmetod vid misstanke om sjukdom i gallvägar och pankreas. Metoden kan förvisso påvisa tumörer i pankreas och metastaser i levern, men värdet av ultraljud begränsas ofta av tekniska faktorer såsom skymmande tarmgaser, och diagnostiken är starkt undersökarberoende. Ultraljud bör göras inom 24 timmar för att utesluta stensjukdom som orsak till ikterus. Det är svårt att utesluta pankreastumör med en transabdominal ultraljudundersökning, och vid klinisk misstanke om pankreastumör bör man därför alltid utföra en DT [\[104\]](#).

Om det finns välgrundad misstanke om pankreascancer, men en standard-DT av buken inte visar tecken på spridd malignitet, ska en specifik DT pankreas utföras inför bedömning vid en MDK. Denna metod har ett stort undersökningsområde samtidigt som den ger bäst bedömning av den lokala tumörutbredningen, inkluderande vaskulärt engagemang [\[104-108\]](#). Undersökningen innebär scanning i pankreasfas och i venös leverfas (se tabell 1, bilaga 1 [Bilddiagnostik vid pankreascancer](#)).

I pankreasfasen är kontrastskillnaden mellan tumören och det normala pankreasparenkymet som störst. Däremot är kontrastförstärkningen av de portala venerna och möjligheten att upptäcka levermetastaser som bäst i den venösa fasen. Det typiska fyndet vid pankreascancer är en i pankreasfasen lågattenuerande, diffust avgränsad expansivitet, oftast med dilatation uppströms av pankreas- och/eller gallgången samt med atrofi av vänstersidiga pankreas [\[108, 109\]](#).

DT-tekniken innebär nästan isotrop avbildning (minsta undersökta volym-element är lika stort i alla plan), tunna snitt och kort scanningstid, vilket möjliggör 3D-rekonstruktioner och multiplanara rekonstruktioner, även i böjda plan för krökta strukturer såsom kärl. Därmed kan eventuellt kärlengagemang fastställas med hög säkerhet [\[110\]](#).

Inför bedömning på en MDK bör man utföra DT med pankreasprotokoll samt DT torax. Man bör inte utföra eventuell avlastning av gallvägarna före undersökningen, eftersom ingreppet kan orsaka inflammatoriska förändringar som kan förväxlas med tumörvävnad och eftersom stentar kan ge upphov till störande artefakter [\[108\]](#).

DT har hög sensitivitet för att påvisa pankreascancer, men oklara fynd vid DT bör leda till en kompletterande utredning med andra bildgivande metoder.



Diagnostiska svårigheter kan bero på små eller isoattenuerande tumörer, atypiska tumörer och differentiering mot neuroendokrina tumörer och fokal, kronisk pankreatit [108, 111-113].

Vid oklarheter efter utförd pankreasinriktad DT bör MRT användas som andrahandsundersökning [112]. I en studie kunde MRT påvisa tumören i 79,2 % av fallen efter en initialt negativ DT [111]. ”Double-duct sign” (intilliggande strikturer på pankreas och gallgång) talar för malignitet medan s.k. ”duct penetrating sign” (ej påverkad pankreasgång genom tumör) talar för att förstoring av caput pancreatis beror på en fokal, autoimmun eller kronisk pankreatit snarare än cancer [114].

Även diffusionsviktade sekvenser kan vara till hjälp i den här differentialdiagnostiken, men det finns likheter mellan fynden vid cancer och vid inflammatoriska tillstånd [115, 116]. MRT har även fördelar vid cystiska tumörer och vid behov av att kartlägga gångsystemen.

Stenos på pankreas huvudgång utan påvisbar expansivitet inger misstanke om underliggande malignitet och motiverar en fortsatt utredning [117].

EUS rekommenderas för att påvisa små cancerförändringar och pga. möjligheten att karakterisera förändringarna med hjälp av biopsi [106, 118, 119]. Kontrastförstärkt EUS är en lovande teknik med potential att förbättra metodens träffsäkerhet [120]. Liksom vid transabdominalt ultraljud är diagnostiken starkt undersökarberoende. Positionsemissionstomografi i kombination med DT (PET-DT) bidrar inte med något i rutindiagnostiken av pankreascancer [121]. Ökat upptag av fluorodeoxyglukos (FDG) ses både vid pankreascancer och vid inflammatoriska förändringar [122].

PET-DT kan dock övervägas som postoperativ modalitet hos patienter med hög risk för metastatisk sjukdom (t.ex. patienter med gränsresektabla tumörer, höga CA 19-9-värden, stora primärtumörer eller förstörade regionala lymfkörtlar) [112].

### 9.2.2 Upptäckt av metastaser

I fall med enstaka och lättillgängliga lesioner kan undersökning med kontrastförstärkt ultraljud användas för att karaktärisera oklara fokala förändringar i levern [123].

MRT och DT är väsentligen likvärdiga för att upptäcka pankreascancer [124], men MRT av levern, i synnerhet med leverspecifik kontrast, har visat en

signifikant högre sensitivitet för upptäckt av levermetastaser än DT, även jämfört med en riktad DT pankreas med optimerat protokoll [125, 126]. Dessutom har kompletterande MRT av levern efter genomgången stadiindelning med DT lett till ändrad resektabilitetsbedömning och behandlingsplan för en signifikant andel patienter [127-129] och till en längre levermetastastfri period efter genomgången kurativ behandling [128].

Från ett hälsoekonomiskt perspektiv har det rapporterats vissa vinster med att lägga till MRT lever i utredningsprocessen [totalt sett har det lett till mindre kostnader, förbättrad livskvalitet och en lätt ökad livsexpektans jämfört med patienter som endast fick undersökning med DT [130].

Sammanfattningsvis bör MRT av levern, föredragsvis med leverspecifik kontrast, utföras för alla patienter där kurativ behandling övervägs och där genomfört staging-DT inte har visat levermetastaser.

Spridning till paraaortala lymfknotor är lika med metastatisk sjukdom, men konventionella bildgivande metoder har låg specificitet för att diagnostisera förstörade lymfknotor som maligna. PET-DT och PET-MRT kan vara användbart i denna situation eftersom fokalt isotopupptag i lymfkörteln starkt talar för metastas [131, 132]. I dag diskuteras om körtlar på position 16 enligt Japan Pancreatic Society [133], dvs. mellan aorta och vena cava nedom vänster njurven, ska klassificeras som metastatisk sjukdom.

Peritoneal karcinomas kan påvisas med DT eller MRT i avancerade fall, men alla bildgivande metoder har låg sensitivitet för små peritoneala metastaser, t.ex. på leverns yta [108, 134].

DT torax är den bästa metoden för att påvisa lungmetastaser. Det är dock vanligt med små benigna noduli i lungorna [135] och det finns en risk för att ospecifika noduli diagnostiseras som metastaser. Detta bör undvikas eftersom det kan medföra att patienten inte får en potentiellt kurativ behandling.

Det är relativt ovanligt med lungmetastaser utan att det samtidigt finns andra kontraindikationer mot pankreasresektion [136, 137].





### 9.2.3 Klinisk stadieindelning

#### Rekommendationer

- Pankreasspecifik DT bör utföras vid den preoperativa stadieindelningen av pankreascancer. Stadieindelningen med DT innefattar att bedöma och kvantifiera tumörens engagemang av peripankreatiska kärl och förekomsten av fjärrmetastasering. (++++)
- Vid den radiologiska bedömningen bör man använda en strukturerad utlåtandemall som ger en komplett beskrivning av fynden, med en allmänt accepterad och vedertagen terminologi. (++)
- Lokaliserade tumörer bör kategoriseras utifrån vaskulärt engagemang, som resektabla, gränsresektabla eller lokalavancerade tumörer, enligt definierade kriterier. (+++)
- DT-undersökningen bör inte vara äldre än 4 veckor vid tidpunkten för operation. (++)

Klinisk stadieindelning görs utifrån preoperativ bilddiagnostik där DT pankreas är den bäst validerade radiologiska metoden för stadieindelning av pankreascancer [105, 108, 138]. DT-undersökningen bör inte vara äldre än 4 veckor vid tidpunkten för operation [139-141].

De bildgivande modaliteterna kan få ökat värde genom att använda strukturerade utlåtandemallar. I bilaga 1 finns ett exempel på en sådan mall, utvecklad av radiologer i USA och lämpad för forskning och kvalitetsarbete (se bilaga 1 [Bilddiagnostik vid pankreascancer](#)) [142]. Användningen av strukturerade utlåtanden har visats ge en säkrare bedömning vid pankreascancer och underlätta behandlingsbesluten och den kirurgiska planläggningen [143, 144].

Tumörer i pankreas stadieindelas utifrån tumörens storlek ( $cT1 \leq 2$  cm;  $cT2 > 2$  och  $\leq 4$  cm;  $cT3 > 4$  cm), eller med ( $cT4$ ) inväxt mot retropankreatiska artärer såsom truncus coeliacus, arteria mesenterica superior och/eller arteria hepatica communis [145]. Ofta används också stadieindelning i litteraturen, och korrelationen till TNM visas i nedanstående tabell.

**Tabell 3. Klassificering av pankreastumörer**

Stadie	TNM	Beskrivning
Ia	T1 (N0 M0)	Största tumördiameter, $\leq 2$ cm
Ib	T2 (N0 M0)	Största tumördiameter, $> 2$ och $\leq 4$ cm

<b>Ila</b>	T3 (N0 M0)	Största tumördiameter > 4 cm
<b>Ilb</b>	(T1–T3) N1 (M0)	Regionala lymfkörtelmetastaser (1–3 st.)
<b>III a</b>	T1–T3, N2, M0	Regionala lymfkörtelmetastaser ( $\geq 4$ st.)
<b>III b</b>	T4 (N0–N2, M0)	Involverar truncus celiacus, arteria mesenterica superior och/eller arteria hepatica communis
<b>IV</b>	(T1–T4, N0–N1) M1	Fjärrmetastaser

Regionala lymfknotor indelas i tre grupper: inga lymfkörtelmetastaser (cN0), 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser (cN1) och  $\geq 4$  lymfkörtelmetastaser (cN2). Konventionella bildgivande metoder har i dag låg specificitet för att diagnostisera maligna lymfknotor. Tumörer med spridning till paraaortala lymfknotor kaudalt om vänster njurven kan betraktas som M1-sjukdom enligt Japan Pancreatic Society [133]. I en prospektiv studie från 2010 hade två tredjedelar av alla lymfkörtelmetastaser en storlek på  $< 5$  mm, vilket indikerar att storleken inte är en bra parameter för att bedöma eventuell lymfkörtelmetastaser [146].

Från ett kliniskt perspektiv delas lokala tumörer upp i resektabla, gränsresektabla (borderline) och lokalavancerade tumörer, beroende på omfattningen av tumörens engagemang av retropankreatiska kärl: vena mesenterica superior (VMS), vena porta (VP), arteria hepatica communis (AHC), truncus coeliacus (TC) och arteria mesenterica superior (AMS). Indelningen gäller därmed också möjligheten att åstadkomma en radikal tumörresektion (R0) [147].

Vid diagnos är fördelningen ungefär 20 % resektabla, 5–10 % gränsresektabla och 20–30 % lokalavancerade tumörer. Majoriteten av patienterna, 50–60 %, har således fjärrmetastaser vid diagnos (cM1) [148, 149]. Huruvida tumören involverar retropankreatiska kärl och TC eller AHC bedöms utifrån tumör-engagemangets omkrets och förekomsten av deformitet, striktur och ocklusion av kärlen.

Vid kontakt mellan tumör och kärl på  $\leq 90^\circ$  är kärlinvasion osannolik, och vid kontakt på  $90$ – $180^\circ$  av omkretsen har kärlinvasion påvisats i 30–60 % av fallen. Kärlet betraktas som tumörinvolverat om mer än hälften av omkretsen är involverad ("encasement") och om det finns striktur, ocklusion eller deformation (t.ex. "teardrop-deformitet" av VMS eller VP) [108, 150–153].

Periarteriella stromala stråk retropankreatiskt predikterar irresektabilitet eller invasion i endast 25–30 % av fallen, så sådana stråk exkluderar i sig inte



patienten från resektion [154, 155]. De kan dock leda till en diskussion om neoadjuvant behandling [156].

En primärt resektabel tumör har inget artärensengagemang och inget eller endast ett mindre venöst sådant ( $\leq 180^\circ$ ), så radikal resektion (R0) är trolig. Här finns dock en viss risk för veninväxt och i dessa fall bör man alltid ha beredskap för venresektion.

Patienter med gränsresektabel tumör utgör en subgrupp som kan nå R0-resektion efter primär resektion men kanske ännu hellre efter neoadjuvant behandling. Det råder inte någon internationell konsensus om definitionen av gränsresektabel sjukdom [157]. Ett av de mest använda klassifikationssystemen är dock det som utgår från National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [38, 106]. Vårdprogramsguppen rekommenderar följande definition av gränsresektabel tumör (enligt version 2, 2022):

Artärer	Vener
Caput/processus uncinatus Tumörkontakt med AHC utan utbredning till TC eller bifurkation av AHP, vilket möjliggör en säker och komplett resektion/rekonstruktion. Tumörkontakt $\leq 180^\circ$ med AMS Tumörkontakt med aberrant artäranatomi (t.ex. accessorisk höger leverartär). Corpus/cauda Tumörkontakt $\leq 180^\circ$ med TC	Tumörkontakt $> 180^\circ$ med VP och/eller VMS. Tumörkontakt $\leq 180^\circ$ med oregelbundenhet eller trombos av venen men med kärl proximalt och distalt som är lämpade för komplett resektion och säker rekonstruktion. Tumörkontakt med vena cava inferior.

\* Mindre avvikelser kan förekomma i framtida versioner av det NCCN-baserade klassifikationssystemet.

Risken för mikroskopisk resttumör (R1) är betydande för en tumör som bedöms som gränsresektabel, men primär resektion alternativt neoadjuvant konverteringsbehandling kan vara rimlig hos patienter med god funktionsstatus [148].

Lokalavancerad cancer har inneslutning av AHC, TC eller AMS, vilket kräver extensiv kirurgi för att uppnå en R0-situation. Dessa patienter kan dock bli föremål för resektion efter konverteringsbehandling och bör bedömas på nationell MDK [147, 149, 158].

## 9.3 Tumörmarkörer och neuroendokrin screening

### Rekommendationer

- Tumörmarkörer för diagnostisk screening saknas för pankreascancer. (+++)
- Däremot kan CA 19-9 användas vid monitorering efter behandling av patienter med tumörer som initialt uttrycker CA 19-9. (++)
- Kromogranin A kan användas som neuroendokrin markör vid differentialdiagnostik mellan duktal pankreascancer och PNET. (++)

Många tumörmarkörer har utvärderats för tidig diagnostik av pankreascancer, men ingen markör har visat tillräckligt hög sensitivitet och specificitet för att kunna användas som screeningverktyg [159-161]. Cancerassocierat antigen 19-9 (CA 19-9) är den tumörmarkör som hittills visat sig vara bäst lämpad för att diagnostisera pankreascancer hos patienter med symtom [162, 163]. Alla tumörer uttrycker dock inte CA 19-9 och låga värden utesluter därför inte malignitet. Dessutom kan höga värden förekomma vid alla typer av gallvägsstas [164], vilket minskar den kliniska användbarheten av CA 19-9 som diagnostisk markör.

Det kan finnas ett prognostiskt värde av CA 19-9 i avsaknad av gallstas. Ett högt värde kan indikera större risk för metastaser eller lokalt avancerad tumör, och CA 19-9 kan möjligen prediktera överlevnad [165, 166]. Detta kan påverka valet av behandling såsom neoadjuvant behandling före eventuell kirurgi. Vidare kan CA 19-9, om det uttrycks, användas vid utvärdering av neoadjuvant behandling.

CA 19-9 har även en roll vid monitorering av behandlade patienter för att tidigt diagnostisera återfall och bedöma utfall och prognos efter behandling samt för att bedöma effekten av given onkologisk behandling [167-170] hos patienter med tumörer som initialt uttryckt CA 19-9.

För att differentiera mellan en neuroendokrin tumör i pankreas (PNET) och duktal pankreascancer kan kromogranin A användas, som är en generell markör för neuroendokrina tumörer [171, 172].



## 9.4 Endoskopisk diagnostik och biopsi

### Rekommendationer

- Resektabla pankreastumörer bör inte punkteras annat än vid misstanke om differentialdiagnos hos patienter som ska få icke-kirurgisk behandling. (+++)
- När provtagning av en tumör i bukspottskörtelns huvud är indicerad bör i första hand EUS-ledd punktion utföras. (+++)
- Hos patienter som befinner sig i en palliativ situation ska punktion utföras på enklast möjliga sätt. (+++)

Endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) är primärt inte indicerat vid diagnostik av tumörer, men vid ERCP bör borstcytologi utföras, liksom biopsi av synlig tumörvävnad.

När det gäller tumörer som är lokalt avancerat icke resektabel eller metastaserade, dvs. där patienten befinner sig i en palliativ situation, kan biopsin tas på enklast möjliga sätt, vanligtvis perkutant med hjälp av ultraljud i exempelvis en levermetastas.

Resektabla tumörer bör inte punkteras preoperativt eftersom malignitet inte kan uteslutas vid ett negativt test och en cancerdiagnos inte förändrar behandlingen. Punktion bör endast göras om man misstänker alternativa diagnoser som inte ska opereras (t.ex. autoimmun pankreatit eller lymfom eller vid misstänkt metastasering) och om det gäller patienter som planeras för annan behandling före en eventuell resektion (t.ex. gastrointestinal stromacellstumör [GIST] eller neuroendokrin tumör [NET]) [173].

Endoskopiskt ultraljudsledd finnålsbiopsi (EUS-FNA/FNB) är ett bra alternativ för morfologisk diagnostik av gränsresektabla tumörer i caput pankreas när patienten planeras för kurativt syftande preoperativ onkologisk behandling (konverteringsbehandling), med efterföljande resektion vid icke-progredierad sjukdom [174, 175]. Utsädd av tumörceller i biopsikanalen efter EUS-ledd punktion är sällsynt men finns beskrivet [176]. Risken är dock lägre än vid perkutan punktion [177]. Biopsikanalen tas dessutom vanligtvis bort vid en eventuell senare resektion.

Det diagnostiska utbytet från EUS-FNA och EUS-FNB är likvärdigt och i riktlinjer från European Society of Gastrointestinal Endoscopy från 2021 rekommenderas de i samma grad [178]. Om EUS-FNB utförs bör man välja den senaste generationens nålar där den skärande delen är riktad framåt [178].

## 9.5 Differentialdiagnostisering

### 9.5.1 Kronisk pankreatit

Den typiska patienten med både kronisk pankreatit och autoimmun pankreatit är oftast lätt att känna igen, men ibland är anamnes och utredningsfynd förvillande lika dem som ses vid pankreascancer.

Vanliga symtom vid kronisk pankreatit är smärta i övre delen av buken med utstrålning till rygg, viktnedgång, diarré, obstruktiv ikterus och diabetes. Radiologiska undersökningar kan inte alltid skilja sjukdomarna åt, speciellt inte när det finns segmentell kronisk pankreatit i caput pancreatis, t.ex. vid ”groove pancreatitis”. I tidiga sjukdomsstadier saknas typiska röntgenfynd såsom dilaterad pankreasgång, atrofi av parenkymet och förkalkningar. Bedömningen försvåras av att pankreascancer är vanligare hos patienter med kronisk pankreatit än hos normalbefolkningen.

Man måste alltid ha pankreascancer i åtanke när anamnes och utredningsfynd inte helt överensstämmer med kronisk pankreatit. Man får heller inte glömma att en akut pankreatitattack kan vara det första symtomet på pankreascancer. Cirka 4 % av patienterna med kronisk pankreatit utvecklar pankreascancer inom tio år [179].

### 9.5.2 Autoimmun pankreatit

Autoimmun pankreatit (AIP) är en benign behandlingsbar, IgG4-associerad sjukdom som även den uppvisar stora likheter med pankreascancer. Smärta, kakexi, viktnedgång och obstruktiv ikterus är vanliga symtom, liksom diabetes. Cirka 80 % av dessa patienter diagnostiseras genom att en tumör i pankreas-huvudet upptäcks vid bilddiagnostik [180]. AIP bär en särskild risk för att utveckla pankreascancer [175, 181].

Parenkymförändringar som talar för AIP är diffus alternativt fokal eller multifokal förstoring där den normala parenkymlobuleringen inte längre kan identifieras (s.k. ”korvliknande förstoring”), nedsatt diffusion på MRT, långsam ökande kontrastmedelsuppladdning och tunn peripankreatisk ödematös ring eller progressivt kontrastmedelsuppladdande sann kapsel.

Pankreasgångförändringar som talar för AIP är ett långt engagemang av pankreasgången (> en tredjedel av längden) eller ett multifokalt engagemang av pankreasgången (striktur eller komplett ocklusion) utan uppströms dilatation (< 5 mm), två eller flera engagerade pankreasgångsegment med vissa normala



segment emellanåt (s.k. ”skip lesions”) och det s.k. ”duct-penetrating”-tecknet där pankreasgången ses passera öppetstående (ej strikturerad) genom ett förstorat parenkymområde.

Höga titrar av IgG4 talar med hög specificitet för autoimmun pankreatit, men eftersom patienter med sjukdomen kan ha normala IgG-nivåer krävs i många fall histologisk konfirmering via EUS-ledd biopsi, framför allt vid differentieringen mot pankreascancer [182]. Även pankreascancer kan ge lätt förhöjda IgG4-värden [183].

Engagemang av extrapankreatiska organ, såsom gallvägarna (IgG4-skleroserande kolangit) är tämligen vanligt förekommande vid den vanligaste typen av AIP (typ 1).

Över två tredjedelar av patienterna svarar på steroidbehandling [184], och respons på steroidkur ingår i de diagnostiska kriterierna för AIP [181, 185]. Vid misstanke om autoimmun pankreatit bör patienten föredras på en MDK.

## 9.6 Diagnosbesked

### Rekommendationer

- Patienter ska få saklig information om sjukdomen, behandlingen och förväntat resultat, så att de kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds.
- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal för att upprepa och komplettera informationen från diagnosbeskedet.
- Kontaktsjuksköterskan ska delta i samtal om diagnos och behandlingsplanering.
- Rehabilitering och palliativa insatser bör övervägas tidigt i sjukdomsprocessen.
- Information om patientföreningen PALEMA bör också ingå.

Vid diagnosbeskedet ska patienterna få saklig information som är anpassad till individen. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion och mindre oro [186, 187].

Nedan följer ett antal hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får både skriftlig och muntlig information (se avsnitt [18.2 Min vårdplan](#)).
- Fråga hur patienten vill ha informationen om sjukdomen samt hur mycket och hur detaljerad information som önskas. Undersök om det finns kulturella preferenser för hur informationen ska ges.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Rekommendera fysisk aktivitet och infoga aspekter av cancerrehabilitering i Min vårdplan.
- Ge information om vikten av adekvat energi- och näringsintag. Fråga om ätsvårigheter och/eller viktförlust och erbjud remiss till dietist.
- Ge information om vikten av att avstå tobak och avstå/begränsa alkohol.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar, t.ex. PALEMA.
- Ge praktisk information, t.ex. om vårdavdelning och rutiner för undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen och om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Om patienten har kommit ensam – ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud vid behov kontakt med kurator eller annan profession med adekvat kompetens.
- Bekräfta känslor och hjälp patienten att uttrycka känslor, oavsett vilka, genom att finnas till hands och lyssna.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta vid behov kurator eller annan profession med adekvat kompetens.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om





själv mord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.

- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnosen och den planerade behandlingen. Komplettera därefter med ytterligare information.

## 9.7 Omvårdnad och rehabilitering

Patienten ska tilldelas en namngiven kontaktsjuksköterska i samband med utredningen och kontakt med den utredande enheten. Kontaktsjuksköterskan ska arbeta enligt den nationella arbetsbeskrivningen, vilket bl.a. innebär att ansvara för att "Min vårdplan", inklusive rehabiliteringsplan, upprättas och uppdateras samt att ansvara för aktiva överlämningar.

Att optimera patienten inför kommande behandling är ett delat ansvar genom hela vårdkedjan.

Rehabilitering och palliativa insatser ska övervägas tidigt i sjukdomsprocessen. Behovet av rehabiliteringsinsatser ska bedömas vid diagnos och därefter vid upprepade tillfällen under och efter behandlingsinsatserna.

Kontaktsjuksköterskan eller läkaren ska remittera patienten vidare om det behövs insatser av andra yrkeskategorier. Rutiner för detta är bra att införa. Undersök om det finns kulturella preferenser för hur informationen ska ges.

## KAPITEL 10

# Histologisk kategorisering av tumören

**Rekommendationer**

- Pankreastumörer bör klassificeras enligt den senaste WHO- och TNM-utgåvan.
- Operationspreparat bör skickas i färskt tillstånd till patologen för att möjliggöra biobankning av vävnad utan att äventyra den fortsatta utskärningen.
- Preparatet bör tuschmarkeras av patologen efter fixering. Om sådan rutin inte är möjlig, och kirurgen önskar färgmarkera preparatet, bör den färgkod som anges i KVASt-dokumentet tillämpas.
- Fryssnitt bör endast användas om det har betydelse för den peroperativa strategin.
- Finnålsbiopsier och mikrobiopsier bör från början seriesnittas för att materialet ska räcka för immunhistokemisk utredning.
- Vätskebaserad cytologi bör användas vid borstprov från gallgångar och pankreas huvudgång.

## 10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Operationspreparat, mellannålsbiopsier och finnålsbiopsier (FNB) granskas histopatologiskt, och finnålsaspirat (FNA) och borstprov granskas cytologiskt. Eftersom cytologisk provtagning är en viktig del av den preoperativa diagnostiken är tillgången till cytologkompetens avgörande.



### 10.1.1 Solida lesioner

För solida lesioner är endoskopiskt ultraljudsledda fin nålsbiopsier (EUS-FNB) att rekommendera framför FNA eftersom de ger ett bättre material för immunhistokemisk analys liksom större möjligheter att bedöma tumörens relation till stroma och eventuell invasion. Olika diagnostiktraditioner finns dock i landet och samtidig cytologisk provtagning kan vara av stort värde. I så fall rekommenderas både utstryksbaserad och vätskebaserad cytologi [188].

Vid borstprov från koledokus och pankreas huvudgång bör vätskebaserad cytologi användas eftersom den ger snabbare fixering och ett bättre bibehållet cellmaterial [189]. Vid misstanke om malignitet bör undersökningen kompletteras med FISH (fluorescerande in situ-hybridisering) för aneuploidi [190].

### 10.1.2 Cystiska tumörer

För cystiska lesioner är FNA att föredra. Det rekommenderas att punkturen gör en makroskopisk bedömning av materialets viskositet samt att ett utstryk prepareras för att bedöma slem och morfologi. Observera dock att detta inte ger svar på typen av slem. Resterande material bör gå till vätskebaserad cytologi enligt ovan, vilket medger immuncytokemisk och eventuell molekylärpatologisk analys.

Mikrobiopsier tagna med miniendoskop och tång från insidan av cystiska lesioner, gallgången eller pankreas huvudgång, ger ett histologiskt material som går att bedöma på liknande sätt som genom FNB.

Oavsett provtyp behöver patologen ha kännedom om punktionsvägen eftersom kontamination av gastrointestinalt epitel är en fallgrop vid bedömningen av mucinösa lesioner.

### 10.1.3 Fryssnitt

Fryssnitt bör endast användas om det har betydelse för den peroperativa strategin. Tekniken innebär snitt med sämre kvalitet som måste bedömas av patologen under tidspress, vilket kan resultera i försämrad diagnostisk precision. God kommunikation med operatören är viktig. Fryssnitt från en pankreatisk transektionsyta bör vara suturmärkta mot patientsidan så att patologen kan ta ställning till hur materialet bäst ska snittas.

På fryssnitt går det oftast inte att bedöma huruvida en intraduktal mucinös lesion representerar pankreatisk intraduktal neoplasi (PanIN) eller intraduktal

papillär mucinös neoplasi (IPMN), eftersom fokus ligger på att gradera dysplasi. Kännedom om föregående stent i gallvägar är viktig eftersom reaktivt förändrat gallgångsepitel kan uppvisa avsevärd atypi. Detsamma gäller neoadjuvant cytostatikabehandling som kan leda till svårbedömda regressiva förändringar av tumörceller.

#### 10.1.4 Kvalitetsuppföljning

En viktig del av patologens roll i det multidisciplinära teamet är att eftergranska pre- och postoperativa diagnoser på lokalt diagnostiserade eller remitterade patienter. Kvaliteten bör följas upp kontinuerligt med regelbundna revisioner av nyckelfaktorer såsom svarstider och samstämmighet mellan pre- och postoperativ diagnos, mellan intraoperativt fryssnitt och paraffinbäddat material samt mellan primär diagnos och eftergranskning.

## 10.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

### 10.2.1 Hantering av operationspreparat

Operationspreparat bör skickas i färskt tillstånd på is till patologavdelningen för att vävnad ska kunna biobankas utan att äventyra den fortsatta utskärningen och undersökningen av resektionsytorna. Strukturer som normalt inte medföljer i ett standardpreparat och som önskas särskilt bedömda (exempelvis artärresektat) bör suturmarkeras av kirurgen. Högst två snitt ska göras i axialplanet på ett Whipplepreparat för att ta tillvara material till vävnadsbiobanken. Huruvida vävnad går att ta bör i första hand avgöras av patologen, och proceduren får aldrig äventyra diagnostiken. Efter biobanking rekommenderas att sy ihop den skurna pankreasvävnaden för att undvika deformeringsartefakter vid fixeringen. Ett Whipplepreparat bör klippas upp utmed curvatura major och längs duodenalväggen på motsatt sida om papilla Vateri. Även gallblåsan öppnas. Om mjälten medföljer vid vänstersidiga pankreatektomier bör denna delas för optimal fixering. Därefter läggs preparatet flytande i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd) i 24–48 timmar före utskärning.

#### 10.2.1.1 Markering av resektionsytor på operationspreparatet

Det råder numera tämligen god konsensus om vilka ytor som räknas som resektionsytor på pankreashuvudet och vänstersidiga pankreatektomier [[191-193](#)]. Observera att större delen av den anteriora ytan inte är en resektionsyta



eftersom den är peritonealiserad och vetter mot bursa omentalis. I första hand bör patologen färgmarkera preparatet i formalinfixerat skick.

Om sådan hantering inte är möjlig, och kirurgen önskar markera preparatytorna, bör man använda den färgkod som anges i Svensk förening för patologis kvalitets- och standardiseringsdokument (KVASt) för tumörer i pankreas och periampullära regionen.

### 10.2.2 Hantering av mellannålsbiopsier, finnålsbiopsier och mikrobiopsier

Biopsering bör ske med en teknik som minimerar fragmentering av vävnaden och dissociering av tumören från medföljande stroma. Materialet fixeras omedelbart i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd).

Eftersom utbytet vid FNB och mikrobiopsier oftast är mycket sparsamt rekommenderas att man från början seriesnittar materialet i 10–20 nivåer där det första och sista glaset rutinfärgas med hematoxylin och eosin, och där de mellanliggande ofärgade snitten sparas för immunhistokemi.

### 10.2.3 Hantering av finnålsaspirat och borstprov

Vid bedömning av utbytet från FNA rekommenderas att man tar hjälp av en cytolog eller cytodiagnostiker för att värdera representativiteten. Därefter bör aspiratet hanteras enligt lokala rutiner för framställning av utstryk, vätskebaserad cytologi, centrifugat eller formalinfixerat cellblock. Vid borstprov bör cellmaterialet omedelbart överföras till mediet varefter borsten klipps av och lämnas i burken.

Även om det inte är standard i dag, rekommenderas att cystvätskor tas om hand på ett sätt som möjliggör molekylära metoder såsom ”next generation sequencing” (NGS) samt analys för CEA, amylas och glukos [194, 195].

## 10.3 Anamnestisk remissinformation

Inremitterande kliniker bör ange följande:

- klinisk diagnos (misstänkt tumörtyp, lokal och ursprung) eller indikationen för kirurgi eller provtagning
- typ av operationspreparat (Whipples resektion, pylorusbevarande pankreatoduodenektomi, vänstersidig eller total resektion) eller prov (mellannålsbiopsi, FNB, mikrobiopsi, FNA eller borstprov)
- förekomst av stent, nu eller tidigare
- medföljande strukturer eller organ (exempelvis ven- eller artärresektat, mesokolon eller binjure)
- förklaring till eventuella suturmarkeringar
- eventuell preoperativ behandling och typ
- vid biopsier och FNA: provtagningssätt (perkutant, med EUS, via ventrikel eller duodenum) och det radiologiska utseendet av tumören (solid, heterogen, hypoekogen eller cystisk).

## 10.4 Klassificering av tumören

### 10.4.1 Diagnostik av pankreastumörer på operationspreparat

Pankreas och periampullära regionen kan vara utgångspunkten för flera tumörtyper som måste särskiljas från pankreatiskt duktalt adenokarcinom (PDAC) eftersom de medför en annorlunda handläggning och prognos.

Många tumörer i pankreas är ovanliga och specifika för organet varför det är viktigt att patologen har ett specialintresse för pankreassjukdomar. Vid behov bör fallet skickas för externkonsultation till en patolog med expertkompetens på området.

I den pankreatobiliära regionen är det viktigt att skilja mellan PDAC och periampullär cancer, dvs. cancer som utgår från ampullen, distala koledokus eller duodenum, eftersom dessa tumörer innebär olika prognos, handläggning och T-stadieindelning [196]. Nationella riktlinjer för den histopatologiska diagnostiken anges i KVASt-dokumentet. Det är nödvändigt att känna igen och rapportera varianter av PDAC såsom adenoskvamöst karcinom, kolloid cancer, medullär cancer, odifferentierat karcinom och odifferentierat karcinom med osteoklastliknande jätteceller, eftersom de i sitt kliniska förlopp kan skilja sig från konventionell PDAC.



Pankreastumörer ska klassificeras enligt den senaste WHO-utgåvan [197]. Tumörstadium, inklusive samtliga prognostiska deskriptorer (T, N, M, L, V, Pn och R), bör anges enligt senaste TNM [145]. I Sverige, liksom i många andra länder, definieras R1 som tumör mindre än 1 mm från närmaste resektionsyta eller växt ända ut i anterior yta [198]. På neoadjuvant behandlade tumörer bör krympningsgraden anges enligt KVASt-dokumentet medan man avstår från att bedöma differentieringsgraden ([Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the pancreas: College of American Pathologists](#)). Neoadjuvanta fall kan klassas som R1, men man bör avstå från att använda R0 utan i stället ange avståndet till närmaste resektionsyta eftersom ojämnh tumörkrympning gör att öar av resttumörvävnad kan ligga långt ifrån varandra. När IPMN eller mucinös cystisk neoplas (MCN) förekommer tillsammans med cancer bör komponenterna beskrivas separat, och man bör ange både lesionens sammanlagda storlek och den invasiva delens storlek. Separat radikalitetsbedömning bör göras för IPMN och cancer. För IPMN, MCN och PanIN används i dag en tvågradig skala: låggradig eller höggradig dysplasi. Neuroendokrina pankreastumörer (PNET) ska klassificeras enligt senaste WHO-utgåvan där man skiljer mellan neuroendokrin tumör grad 3 (NET, G3) och neuroendokrint karcinom (NEC). Observera att en separat TNM-gradering finns för NET i gastrointestinalkanalen inklusive pankreas, medan NEC klassas på samma sätt som adenokarcinom.

#### 10.4.2 Diagnostik av mellannålsbiopsier, finnålsbiopsier och mikrobiopsier

EUS-FNB är numera den vanligaste provtypen vid misstanke om PDAC som kan bli föremål för downstaging (tumörkrympning) eller palliativ onkologisk behandling. Materialet utgör ofta en diagnostisk utmaning eftersom små förband av PDAC kan vara svåra att skilja från reaktivt förändrat epitel och intraduktal neoplas. Undersökning bör därför kompletteras med immunhistokemiska markörer som stödjer malignitet (exempelvis p53, SMAD4 och IMP-3) och/eller som verifierar tumörens pankreatobiliära fenotyp (CK7, CEA mono, CA19-9, CA125, MUC1, MUC5 och maspin) [199]. Vid misstanke om annan tumörtyp än PDAC, såsom acinärszellscancer, PNET eller solid- och pseudopapillär tumör, bör den immunhistokemiska utredningen riktas därefter (genom att använda trypsin, synaptofysin, kromogranin A, beta-katenin m.fl.). Ibland kan invasion vara svår att bevisa, men förekomsten av ett höggradigt dysplastiskt epitel i kombination med en radiologiskt solid lesion räcker i de flesta fall för cancerdiagnos.

Vid mikrobiopsier från cystiska eller intraduktala lesioner bör den immunhistokemiska utredningen inriktas på att skilja mucinösa tumörer såsom IPMN och MCN (oftast positiva för MUC2 eller MUC5ac) från andra lesioner såsom serös cystisk neoplas (SCN, positiv för alfa-inhibin, CD56 och CAIX). Observera att fynd av lågradig dysplasi i biopsin inte utesluter förekomsten av höggradig dysplasi någon annanstans i lesionen.

### 10.4.3 Diagnostik av finnålsaspirat och borstprov

Med vätskebaserad cytologi går det att använda immuncytokemi som stöd i diagnostiken även om de tillgängliga markörerna är färre än för histologiska preparat. I likhet med rutinen för mikrobiopsier enligt ovan kan en begränsad immunpanel rekommenderas i diagnostiken av cystiska lesioner. Frågeställningen som står på remissen bör i möjligaste mån besvaras. Viktigt för handläggning är atypigraden och fynd som talar för en mucinös tumör. Hellre än att skriva "benignt cystinnehåll" rekommenderas att man beskriver det som påvisas, dvs. typ av epitel, eventuell atypi, makrofager, inflammatoriska celler m.m.

Vid atypi i borstprov bör bedömningen kompletteras med FISH för anupleoidi. UroVysion™ är det enda kit som för närvarande finns kommersiellt tillgängligt, och det upptäcker avvikelser i de kromosomer som oftast är involverade, dvs. 3, 7, 17 och 9p21 [200]. Efter svaret på FISH är det bra att göra en sammanvägd bedömning av både cytologin och FISH-resultatet eftersom detta kan vara avgörande för den fortsatta handläggningen.

Om material tillvaratagits för NGS finns möjlighet att få stöd i diagnostiken, exempelvis genom att påvisa mutation i KRAS (talar för neoplastisk cysta) och GNAS (talar för IPMN) eller 3p-deletioner (talar för SCN). Vid analys av cystvätskan talar ett högt CEA-värde och låg glukosnivå för en mucinös cysta medan ett lågt amylasvärde gör pseudocysta osannolik [195].

### 10.4.4 Molekylärpatologiska analyser

Molekylärpatologiska metoder liksom prognostiska eller prediktiva immunhistokemiska markörer är på väg att etableras som tillägg inför målriktad behandling. Det har dock saknats internationell och nationell konsensus om vilka analyser som rekommenderas, och den lokala variationen är stor.

För periampullär cancer bör den histologiska subtypen (intestinal kontra pankreatobiliär eller blandad) anges eftersom detta har betydelse för valet av cytostatika. För närvarande rekommenderas PD-1/PD-L1-hämmare





som andra linjens palliativa behandling för mikrosatellitinstabil (MSI-H) periampullär cancer men inte för pankreascancer [201].

Det är ofta svårt att avgöra den exakta utgångspunkten vid utbredd tumörväxt i pankreashuvudet, och därför rekommenderas att man, på onkologens begäran eller enligt lokala rutiner, utför immunhistokemi för ”mismatch repair”-proteiner (MLH1, MSH2, PMS2 och MSH6) på all cancer i periampullära regionen [202, 203]. Ifall förlust av något ”mismatch repair”-protein påvisas är det önskvärt att patologen i svaret påminner om möjligheten att det rör sig om Lynchs syndrom.

I enlighet med riktlinjerna för onkologisk behandling (se kapitel [14 Palliativ behandling](#)) bör en bred genomisk profilering av tumören med NGS erbjudas patienter, inom ramen för kliniska studier eller genom implementering av Genomic Medicine Swedens (GMS) genpanel i rutinsjukvården. Ifall NGS inte utförs, bör man på begäran kunna erbjuda riktad analys av NTRK-fusioner (för TRK-inhibitorer), patogena varianter av BRCA1/2 och PALB2 (för platinumbaserad cytostatikabehandling) och KRAS (för G12C-inhibitorer) [204-206]. (Se också avsnitt [14.3.2](#) nedan.)

## KAPITEL 11

# Multidisciplinär konferens

## Rekommendationer

- Om det finns skälig misstanke om pankreascancer eller periampullär cancer ska patienten anmälas för bedömning i en regional MDK.
- För att det ska kallas för en multidisciplinär konferens ska minst en onkolog, en radiolog och en inom området specialiserad kirurg delta.
- En områdesansvarig kontaktsjuksköterska ska delta.
- Det är också önskvärt att en patolog och en företrädare för palliativmedicin deltar.
- Patienter med lokalt avancerad växt av pankreascancer, men god funktionsstatus, ska bedömas i en nationell MDK.

Sedan nivåstrukturerings av pankreascancer och periampullär cancer infördes i landet har varje sjukvårdsregion ett regionalt kompetenscentrum för diagnostik och behandling. Regionala MDK är navet för behandlingsrekommendationen för alla patienter med tumör i pankreas eller i det periampullära området, oavsett om behandlingen blir kurativt syftande eller får palliativ inriktning. Vårdprogrammets mål är att minst 90 % av alla patienter ska bedömas på en MDK. Många patienter remitteras aldrig vidare till kirurgklinik pga. ålder och comorbiditet och det finns då risk för att patienten inte registreras i nationella kvalitetsregistret.

En MDK ska hållas så snart det finns ett beslutsunderlag, och enligt det standardiserade vårdförloppet inom 15 dagar från det att man har en välgrundad misstanke om tumör i pankreas eller periampullärt.

Behandlingsbeslutet tas sedan tillsammans med patienten vid ett personligt mottagningsbesök 7–14 dagar efter en regional MDK (beroende på behovet av kompletterande utredning inklusive t.ex. vävnadsdiagnostik), enligt det standardiserade vårdförloppet (SVF). I de fall där en regional MDK identifierar patienter med lokalt avancerad växt av pankreascancer, men i övrigt god funktionsstatus, gjorde Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) efter samråd med professionen i november 2017 en nationell nivåstrukturerings för att



bredda kompetensunderlaget till en behandlingsrekommendation för dessa patienter. Vid en regional MDK kan patienter anmälas vidare till en nationell MDK. Den ska fungera som en extra bedömningsinstans för svåra behandlingsbeslut, och öka möjligheterna för lika vård oavsett var i landet patienterna bor. Nationell MDK gäller primärt patienter med icke-resektabel sjukdom (definierat radiologiskt enligt NCCN:s kriterier [\[112\]](#)) efter genomförd neoadjuvant behandling.

Det finns ingen tydlig, vedertagen definition av multidisciplinär konferens i detta sammanhang. I olika aktuella svenska vårdprogram beskrivs att deltagarna ska omfatta minst en specialist från två eller tre olika specialiteter inom det aktuella området. När det gäller pankreascancer ska kirurg, radiolog och onkolog ingå. Dessutom ska kontaktsjuksköterskan närvara. Det är också önskvärt att en patolog, en gastroenterolog och en företrädare för palliativmedicin deltar.

Möjlighet till en förnyad bedömning (second opinion) finns också via regional och/eller nationell MDK. För mer information, se sidan [Ny medicinsk bedömning på 1177.se](#).

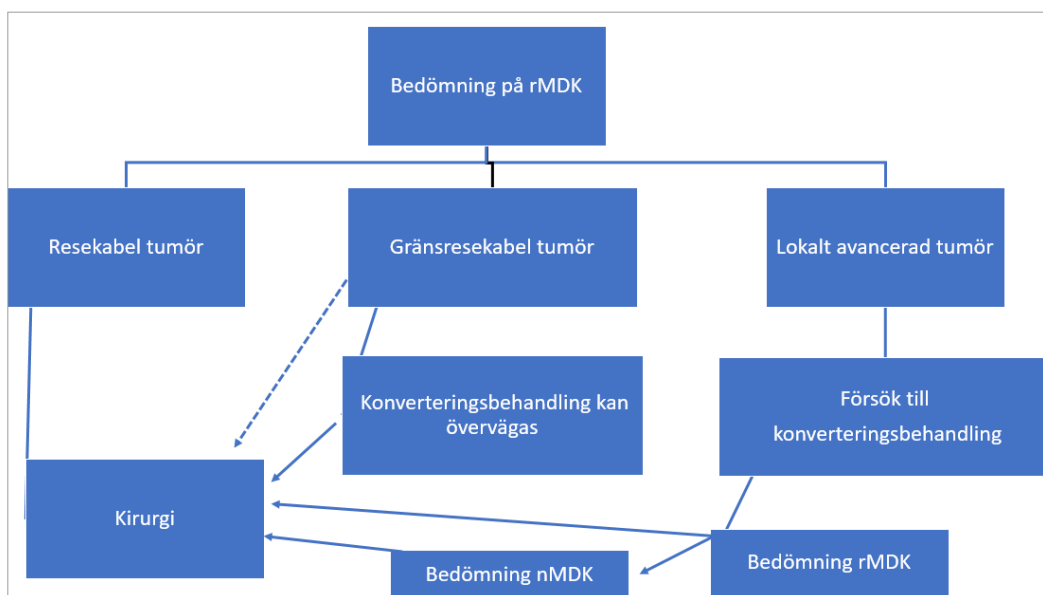
## KAPITEL 12

# Val av behandling och behandlingsöversikt

Vid en MDK beslutas om patienten ska erbjudas kurativt eller palliativt syftande behandling. Kurativt syftande behandling innefattar primär operation och neoadjuvant behandling inför operation, och i båda fallen adjuvant behandling.

Nedan följer översiktsbilder för både kurativt och palliativt syftande behandling.

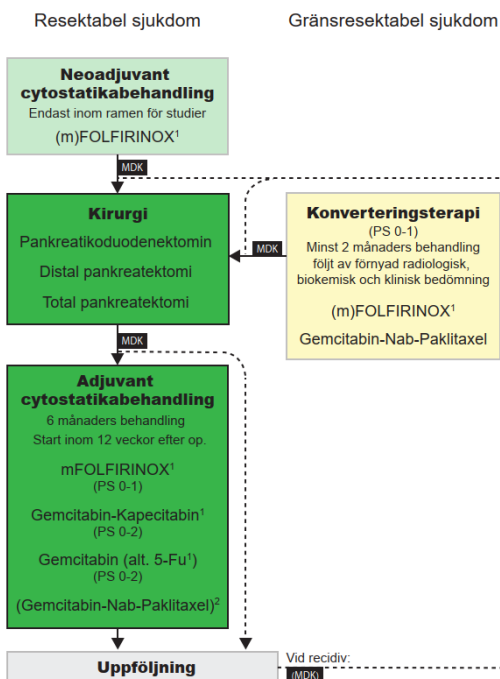
## 12.1 Behandlingsöversikt kirurgi



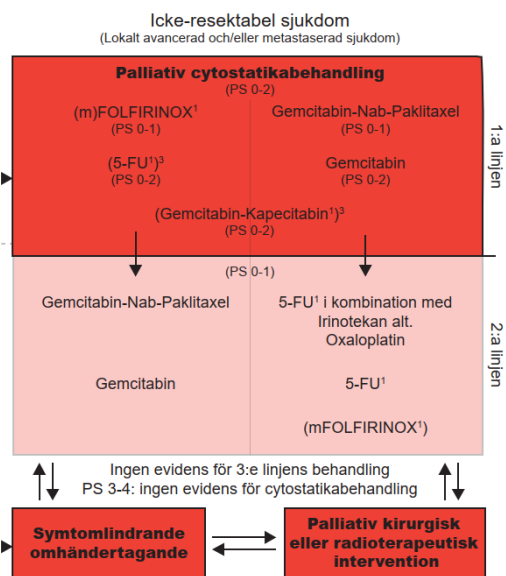
Resekabel, Bordeline reseabel och lokalt avancerad enligt NCCN guidelines

## 12.2 Behandlingsöversikt onkologi

### Kurativt syftande behandling



### Palliativt inriktad behandling



1. DPYD-testning bör utföras innan uppstart av behandling
2. Kan övervägas för patienter med DPYD-brist eller kliniskt signifikant hjärtsjukdom
3. Alternativ för patienter som ej tolererar regimer rekommenderade i första hand
4. Patienter med primärt icke-resektabla lokalt avancerade tumörer som uppvisar god respons av palliativ behandling kan återanmälas till MDK och värderas för exploration

## KAPITEL 13

# Kurativ behandling

I detta kapitel beskrivs preoperativ förberedelse av den resektabla patienten. Målet är att avlägsna pankreastumören med mikroskopisk cancerfri marginal, s.k. R0-resektion, och att säkerställa en konvalescens som möjliggör postoperativ cytostatikabehandling.

### 13.1 Preoperativ stentbehandling

#### Rekommendationer

- Patienter som drabbats av symtomgivande gallvägsobstruktion till följd av pankreascancer ska, om det är lämpligt, erbjudas gallvägsavlastning ifall kirurgi inte kan utföras inom rimlig tid (skyndsamt) eller inte alls. (+++)
- Förstahandsmetod för gallvägsavlastning är via ERCP. Perkutan transhepatisk kolangiografi (PTC) är ett fullgott andrahandsalternativ om ERCP inte kan utföras eller inte gett tillräcklig avlastning. (++)
- Självexpanderbar metallstent (SEMS) rekommenderas framför motsvarande plaststent pga. längre funktionell varaktighet. Därmed minskar behovet av ytterligare behandlingstillfällen och avbrott i eventuellt pågående onkologisk behandling. (+)
- Patienter med symtomgivande duodenal obstruktion till följd av tumörövertväxt kan erbjudas en endoskopiskt inlagd stent i duodenum, i palliativt syfte eller i väntan på ett kurativt kirurgiskt ingrepp. (+)

Resektionskirurgi ska erbjudas tidigt så att även patienter med stasikterus kan erbjudas operation utan föregående preoperativ gallvägsavlastande stentbehandling. Preoperativ stasikterus förefaller i sig inte leda till ökad risk för per- eller postoperativ sjuklighet eller dödlighet enligt nuvarande evidens [207, 208].

Preoperativ avlastande stentbehandling bör främst reserveras för [207-210]:

- patienter som står i begrepp att genomgå neoadjuvant behandling
- patienter med symtom på akut kolangit



- patienter med symtomgivande ikterus som av olika anledningar inte kan erbjudas resektionskirurgi skyndsamt.

När det gäller preoperativ gallvägsavlastning via ERCP eller PTC (perkutan transhepatisk kolangiografi) finns risk för procedurrelaterade komplikationer (pankreatit, blödning och perforation) och stentassocierade komplikationer (kolangit, kolecystit, stentdysfunktion och stentmigration) som kan leda till akut slutenvårdsbehandling och endoskopisk reintervention i väntan på operation [207, 209]. Preoperativ avlastning kan leda till ökad intraoperativ blödning [211]. Dock finns det inte någon säker skillnad i det postoperativa utfallet för sjuklighet och dödlighet mellan patienter som fått kontra inte fått preoperativ stentavlastning [207, 208].

Självpanderande metallstentar (SEMS) är att föredra eftersom de är lika kostnadseffektiva som polyetylenstent (plaststent) och signifikant mindre benägna att drabbas av dysfunktion. Därmed minskar behovet av reintervention [212, 213]. Vänstersidigt placerade SEMS försvårar vanligen inte resektion, men den inre änden bör inte vara i kontakt med platsen för planerad resektionsrand i gallvägarna [210, 213]. Skulle det visa sig att resektionskirurgi inte går att genomföra ger SEMS överlägset bättre lindring jämfört med motsvarande plaststent [214].

Patienter med symtomgivande duodenal obstruktion till följd av tumörövertväxt kan erbjudas en endoskopiskt inlagd stent i duodenum, i palliativt syfte eller i väntan på kurativt kirurgiskt ingrepp.

För patienter under konverteringsbehandling kan duodenalstent försvåra den radiologiska utvärderingen, vilket bör beaktas i dessa enstaka fall. Gastroenteroanastomos är fortfarande ett acceptabelt alternativ.

Med modern teknik innebär PTC i princip samma komplikationer och dödlighet som ERCP [215]. En specifik nackdel är att externt PTC-dränage kräver dagligt underhåll och kan orsaka obehag för patienten.

Om det inte går att interdränera PTC-katetern måste patienten bära en dränagepåse, och dessa patienter bör skyndsamt beredas plats på operation. PTC och ERCP kan också kombineras i ett hybridgrepp med s.k. rendezvous-kanylering för att underlätta åtkomsten till gallvägen.

Främmande kroppar (plaststent, SEMS och PTC-dränage) kan utgöra radiologiska artefakter som försvårar bilddiagnostik och tumörstadielinndelning

i samband med DT och MRT, och därför bör tillräcklig bilddiagnostik göras före gallvägsavlastning.

Ett allt vanligare alternativ till PTC för dränage av gallvägarna är EUS-ledd punktion och dränage, transgastriskt eller transduodenalt [216]. Endoskopisk gastrojejunostomi med hjälp av EUS och s.k. ”lumen apposing metal stent” (LAMS) är ett alternativ till duodenalstent vid passagehinder i duodenum [217].

## 13.2 Preoperativ utredning, bedömning och behandling

### Rekommendationer

- Patienten bedöms som operabel om hen efter utredning visar sig ha:
  - hög funktionsnivå och inte mer än moderat samsjuklighet
  - måttlig funktionsnivå och minimal samsjuklighet.

Den preoperativa utredningen bör omfatta en funktionsbedömning enligt ECOG/WHO-skalan [218], där kurativ behandling sällan är aktuell vid grad  $\geq 3$ , samt en bedömning av samsjuklighet enligt ASA-systemet [219]. Man bör också göra en helhetsbedömning av patientens förmåga att genomgå större kirurgi; ASA  $\geq 4$  är sällan förenlig med kurativ behandling.

Inför kirurgi behövs ibland utredningar såsom ekokardiografi, arbetsprov och spirometri samt bedömningar av t.ex. lung- och hjärtkonsulter.

Ohälsosamma levnadsvanor och nedsatt nutritionsstatus bör optimera innan kirurgi.

## 13.3 Högersidig eller proximal pankreasresektion

### Rekommendationer

- Klassisk Whipple och PPPD är kliniskt likvärdiga för pankreasresektion. (+++)
- Pankreasanastomosering till jejunum eller till ventrikeln är likvärdiga. (+++)
- Antekolisk och retrokolisk jejunumslynga är likvärdiga vid rekonstruktion vid gastroenteroanastomos. (++)





- Extensiv lymfkörteldissektion (lymfadenektomi) tycks inte medföra överlevnadsvinster. (+++)
- Extirpation av aortokavala körtlar har betydelse för tumörstaging även om den kliniska betydelsen är oklar. (+)
- Venresektion kan göras utan att postoperativ sjuklighet eller dödlighet ökar. (++)
- Artärresektioner kan selektivt utföras för att uppnå radikalitet vid kirurgi för pankreascancer. Diskussion på nationell MDK rekommenderas efter neoadjuvant behandling eller tumörkrympningsbehandling. (+)
- Pankreasresektion med samtidig resektion av närliggande organ (multiorgansresektion) kan övervägas för noga utvalda patienter med god funktionsstatus. (++)
- Synkrona levermetastaser vid cancer i pankreas utgör kontraindikation för resektion. (++)
- Metastaser i paraaortala körtlar utgör inte absolut kontraindikation för resektion.

### 13.3.1 Pankreatoduodenektomi (PD)

Cancer i höger hemipankreas (caput/collum) opereras med pankreatoduodenektomi (PD) – antingen klassisk Whippleoperation eller pylorusbevarande pankreatoduodenektomi (PPPD).

### 13.3.2 Ventrikelresektion

PPPD används för att inte förlora pylorus sfinkterfunktion och antrums gastrinproduktion. Man har dock inte påvisat några relevanta skillnader mellan PPPD och klassisk Whippleoperation beträffande radikalitet, komplikationer eller postoperativ återhämtning [\[220\]](#).

Resektion av pylorus har inte visats minska risken för DGE [\[221\]](#).

Nutritionresultaten på sikt verkar också utfalla lika [\[220, 222\]](#). Bägge metoderna kan användas med likvärdigt resultat.

### 13.3.3 Pankreasanastomos

Den klassiska metoden för pankreasanastomos är anastomos mellan pankreas och jejunum, s.k. ”duct-to-mucosa”-pankreatojejunostomi (PJ). Läckage i denna anastomos inträffar i 2–30 % av fallen, och sådana läckage är den främsta orsaken till postoperativ dödlighet.

En variant av PJ är ”binding pankreatojejunostomy enligt Peng”, som i originalrapporten rapporterades ge få läckage [223]. Den låga frekvensen pankreasläckage har inte reproducerats [224, 225].

Ett alternativ till PJ är att sy in pankreasänden i ventrikelns baksida, s.k. pankreatogastrostomi (PG). I genomförda randomiserade serier och metaanalyser är metoderna likvärdiga [226-231].

Bevis saknas för att fibrinlim eller transanastomotisk eller extern pankreasgångstent minskar risken för anastomosläckage [232-235].

Somatostatinanaloger har använts för att minska pankreasläckagen. En analys visar att somatostatinanaloger minskar antalet postoperativa komplikationer och antalet pankreasläckage, men man såg ingen skillnad i postoperativ dödlighet [236]. Inte heller sågs någon skillnad i frekvensen av kliniskt signifikanta fistlar.

En metaanalys från 2019 [237] visar att profylaktisk oktreotid inte minskar risken för pankreasfistel. En randomiserad studie [238] visar att en analog, substansen pasireotid, minskar fistelfrekvensen på både PD och vänstersidiga resektioner, men preparatet har inte fått spridning i Sverige och resultaten har inte upprepats av andra grupper [239, 240]. Sammanfattningsvis saknas fortfarande evidens om att somatostatinanaloger ska användas rutinmässigt.

#### **13.3.3.1 Antekolisk kontra retrokolisk jejunumslynga**

Vid rekonstruktionen dras jejunum upp till ventrikeln för anastomos, med en antekolisk eller en retrokolisk slynga. I en metaanalys från 2016 [241] var antekolisk rekonstruktion associerad med lägre förekomst av DGE och kortare vårdtid medan man inte såg någon skillnad i övrig sjuklighet eller i dödlighet [242, 243]. Evidensen är dock låg.

#### **13.3.4 Lymfadenektomi**

Pankreatoduodenektomi (PD) innebär att man avlägsnar lymfkörtlarna i höger del av det hepatoduodenala ligamentet samt de som finns längs arteria mesenterica superioris högra omfång och ovanför arteria hepatica communis. Fler lymfkörtlar avlägsnas genom ”radikal” och ”utvidgad” lymfadenektomi enligt en internationell klassifikation [244, 245]. Någon förbättrad överlevnad har inte kunnat fastställas med utvidgad lymfadenektomi, men risken för postoperativa komplikationer ökar [246-248].



Flera studier visar att lymfkörtelmetastaser, och mer specifikt en hög andel cancerpositiva lymfkörtlar, är associerat med dålig prognos [249-252]. Dissektion av icke-regionala körtlar kan därför vara av värde för tumörstaging [253-255], och minst 12–15 körtlar bör exstirperas [245].

### 13.3.5 Utvidgad pankreatektomi (venresektion, artärresektion eller multivisceral resektion)

#### 13.3.5.1 Pankreatoduodenektomi med venresektion

Målet med en venresektion är att öka andelen patienter som kan erbjudas en R0-resektion. Gynnsamma data för R0-resektion har rapporterats, men det finns studier som tyder på att data inte är robusta i detta avseende [256-259]. I endast cirka 60 % av fallen är venen verkligen infiltrerad [260, 261]. Veninfiltration anses vara en negativ prognostisk faktor först om tumören växer djupt in i eller genom venväggen [262, 263], eller om infiltrationens axiella längd överstiger 3 cm [264].

Venresektion kan genomföras utan att det ger någon ökad postoperativ sjuklighet eller dödlighet [261, 265-270]. Prognosen efter en pankreasresektion med venresektion är bättre än för enbart onkologisk behandling, och resektion av vena porta eller vena mesenterica kan rekommenderas vid misstänkt eller påvisad tumörinfiltration [260, 261, 267, 270, 271]. Evidensen är svag för vilken typ av venrekonstruktion som är lämpligast. Användning av allograft är associerat med något ökad trombosrisk. Primärrekonstruktion är tekniskt enklast och kan användas även vid venengagemang i längre segment [272-274].

#### 13.3.5.2 Pankreatoduodenektomi med artärresektion

Artärrekonstruktion har tidigare varit förenat med hög postoperativ sjuklighet och dödlighet utan tydlig överlevnadsvinst [275, 276]. Nyare data [277-279] från icke-kontrollerade studier tyder på att artärresektion kan utföras med bättre perioperativa resultat och med möjlighet till viss långtidsöverlevnad. Evidensen är dock fortfarande svag (+) och dessa ingrepp bör endast utföras i utvalda fall med en gynnsam tumörbiologi utan progress på neoadjuvant behandling. Artärrekonstruktion bör endast utföras efter bedömning på nationell MDK efter neoadjuvant behandling eller tumörkrympningsbehandling, och patienterna bör följas prospektivt inom ramen för nationella eller internationella studier av överlevnad och komplikationer.

### 13.3.5.3 Multivisceral kirurgi

Multivisceral kirurgi innebär pankreasresektion och synkron resektion av intilliggande organ såsom kolon, binjure eller njure. Operationerna är förenade med högre postoperativ sjuklighet men låg dödlighet. Överlevnaden har varit likartad med matchade kontroller utan multivisceralresektion, men bättre än efter palliativ kirurgi. Multivisceralresektion kan övervägas hos väl utvalda patienter med god funktionsstatus [280-283].

### 13.3.6 Pankreatoduodenektomi vid fjärrmetastaser

Någon förbättrad överlevnad har inte kunnat fastställas vid PD och metastasektomi samtidigt, och det saknas underlag för att rekommendera synkron metastasektomi utanför studier [284, 285]. Icke-kontrollerade små serier visar att det kan finnas en viss överlevnadsvinst för vissa patienter vid konverteringskirurgi av oligometastaser i levern efter cytostatikabehandling, och flera prospektiva studier pågår [286].

Peritonealkarcinos utgör kontraindikation för resektion. Begränsade data från Japan visar att en multimodalbehandling med systemisk och lokal cytostatikabehandling kan ge dessa patienter en förbättrad överlevnad [287], men resultaten har hittills inte reproducerats.

Paraaortala lymfkörtelmetastaser (körtelstation 16) är att betrakta som fjärrmetastaser, men data om överlevnad kommer i stort sett från studier på resekerade patienter. Prognosen är sämre än för resekerade patienter utan aortokavala metastaser men inte lika ogynnsam som vid andra fjärrmetastaser, och de behöver inte innebära kontraindikation för pankreasresektion [253, 288, 289].

## 13.4 Vänstersidig pankreasresektion (DP)

### Rekommendationer

- Vid vänstersidig pankreasresektion (DP) kan resektionsranden förslutas med handsydd sutur eller stapling. (+++)
- Applebys operation kan göras med låg dödlighet vid högvolymscentrum. (++)

Enligt det nationella kvalitetsregistret för tumörer i pankreas och periampullärt utgör vänstersidig cancer cirka 25 % av alla maligna pankreastumörer. Tumörer i corpus eller cauda upptäcks inte sällan i ett sent stadium, ofta på grund av



sen symtomdebut (smärta, matleda och vikt förlust), så vänstersidig resektion står enbart för en låg andel av all kurativt syftande kirurgi mot cancer [290].

Inte heller vid DP och lokaliserad tumör finns övertygande bevis för att mer en extensiv resektion innebär förbättrad prognos [281, 291, 292].

### 13.4.1 Standardresektion

Standard-DP innebär resektion av körtlar vid truncus celiacus, längs arteria lienalis, längs corpus-caudas nedre kant och vid mjälthilus inklusive splenektomi. Det finns inte övertygande bevis för att utvidgad lymfadenektomi förbättrar prognosen [245].

Postoperativt är läckage från pankreasstumpen och följaktligen fistulering (postoperativ pankreasfistel, POPF) en kliniskt relevant komplikation som drabbar 10–40 % av patienterna.

En nyligen genomförd randomiserad kontrollerad multicenterstudie av förslutningstekniker på 21 europeiska sjukhus påvisade ingen skillnad i fistelfrekvens mellan stapling (32 %) och handsydd förslutning (28 %) [293]. En nyligen publicerad randomiserad kontrollerad single-centerstudie har påvisat en uppmuntrande låg fistelfrekvens med hjälp av nätförstärkt stapling, men dessa resultat kunde inte upprepas i en svensk multicenterstudie och tekniken kan inte rekommenderas generellt [294, 295].

Flera försök med fibrina lim och fibrinogena plaster liksom stentning av kvarvarande pankreas har utförts utan att man ser någon minskad risk för att utveckla POPF [242].

I samband med resektion placeras rutinmässigt dränage i anslutning till pankreas resektionsyta för att tidigt upptäcka POPF och kontrollerat dränera den. Förfarandet medför både fördelar och nackdelar, och det vetenskapliga underlaget för att använda eller avstå från dränage är inte entydigt. För närvarande stödjer samlade data att man vid DP selektivt dränerar patienter med ökad risk (mjuk textur, lång operationstid, stor blodförlust etc.), och att man avlägsnar drän i ett tidigt stadium (inom 3 dagar postoperativt) [296, 297].

### 13.4.2 Utvidgad resektion (RAMPS)

RAMPS (radical antegrade modular pancreatosplenectomy) innebär en utvidgad vänstersidig pankreasresektion och syftar till en bättre kontroll av den posteriora resektionsytan, med ökad R0-frekvens och bättre kontroll av den regionala körtelutrymningen [298-300].

RAMPS är en väl standardiserad procedur med visad bättre körtelutrymning än standard-DP, och metoden förefaller inte öka risken för komplikationer [300, 301]. Det saknas dock övertygande data för bättre totalöverlevnad, men i vissa studier påvisas bättre R0-frekvens jämfört med standard DP [299, 300, 302].

### 13.4.3 Vänstersidig pankreatektomi med resektion av truncus coeliacus ("modifierad Appleby")

I en situation med tumörens engagemang av truncus coeliacus finns en kirurgisk teknik som möjliggör radikal kirurgi, s.k. modifierad resektion enligt Appleby [303]. Denna innebär resektion av truncus coeliacus utan eller med artärrekonstruktion [304], men utan total gastrektomi vilket ingick i Applebys ursprungliga beskrivning. Metoden innebär att levern ska försörjas från kollateralcirkulation via SMA och arteria gastroduodenalis. Omcirkulationen är otillräcklig är det nödvändigt med en artärrekonstruktion, vanligen mellan aorta och arteria hepatica communis [304-308].

Metoden förefaller vara behäftad med högre sjuklighet och dödlighet (ca 10 %) jämfört med standard-DP [305, 309], men tycks också ge en överlevnad som är högre än palliativ behandling och jämförbar med standard-DP [305, 306]. Artärrekonstruktion bör endast utföras för utvalda, välinformerade patienter med god funktionsstatus efter bedömning på nationell MDK, och de bör följas prospektivt inom ramen för nationella eller internationella studier av överlevnad och komplikationer.

## 13.5 Övriga resektioner

### Rekommendationer

- Total pankreatektomi kan användas för multifokala eller utbredda tumörer hos patienter med god funktionsstatus. (++)
- Total pankreatektomi bör begränsas till noga utvalda patienter. (++)

### 13.5.1 Total pankreatektomi (TP)

Total pankreatektomi (TP) är indicerad för multifokala eller utbredda tumörer (framför allt huvudgångs-IPMN), där radikal resektion inte kan uppnås med en mer begränsad resektion. I en studie med data från U.S. National Cancer Database var överlevnad, sjuklighet och dödlighet vid TP jämförbar med den vid resektionskirurgi [310], och en studie där man jämförde internationella registerdata visade att dödligheten i Sverige var 1,9 % [311]. Hälso tillståndet efter TP kan påverkas av labil diabetes och gastrointestinala problem såsom



svårbehandlad diarré, vilket är förenat med långtidskomplikationer, försämrad livskvalitet och en sen dödlighet på cirka 3 % [312, 313]. En svensk kvalitativ analys har nyligen visat att just diabetes och diarré påverkar livskvaliteten efter TP negativt och att patienter efterfrågar mer information och stöd om hantering av diabetes [314]. Vårdprogramgruppen rekommenderar att patienter som genomgått total pankreatektomi remitteras till endokrinolog och konstaterar att patientens diabetessjukdom behöver aktiv uppföljning under resten av livet.

### 13.5.2 Central pankreatektomi (CP)

Central pankreatektomi (CP) är en av onkologiska skäl sällan använd operation vid pankreascancer. Proceduren är förenad med ökad postoperativ sjuklighet, men medger god postoperativ pankreasfunktion [315].

## 13.6 Minimalinvasiv kirurgi

### Rekommendationer

- Minimalinvasiv pankreasresektion – både vänstersidig resektion och pankreatoduodenektomi – kan ge goda korttidsresultat.
- Vänstersidig resektion vid benign eller lågmalign lesion bör utföras minimalinvasivt.
- Det saknas solida data för att kunna ge en generell rekommendation om att använda laparoskopisk resektion vid pankreascancer, och tekniken utvecklas inom ramen för kontrollerade studier.

Laparoskopisk och konventionell öppen vänstersidig pankreasresektion har jämförts i flera studier. Laparoskopi har visats ge lägre postoperativ sjuklighet och kortare vårdtid [316-318]. Detta har bekräftats av två randomiserade studier, LEOPARD och LAPOP [319-321]. Det onkologiska långtidsresultatet efter laparoskopisk vänstersidig resektion för pankreascancer har dock ifrågasatts. En europeisk multicenterstudie ("propensity score matched study") visade i och för sig större andel R0 vid laparoskopi, men färre uttagna lymfkörtlar [322]. DIPLOMA-trial, en randomiserad kontrollerad multicenterstudie av malign tumör (PDAC) är nyligen publicerad och visar att öppen och laparoskopisk teknik vid vänstersidig resektion av cancer är likvärdiga från onkologisk synvinkel [323].

Sammanfattningsvis är laparoskopisk vänstersidig resektion säker och möjlig att genomföra med åtminstone goda korttidsresultat.

Under de senaste åren har det kommit rapporter om laparoskopisk och robotassisterad pankreatoduodenektomi. Studier har visat att laparoskopisk pankreatoduodenektomi kan genomföras med en postoperativ sjuklighet och dödlighet som är likvärdig den med öppna PD [324–327]. Men en randomiserad studie fick dock avbrytas i förtid på grund av högre 90-dagarsdödlighet i den minimalinvasiva gruppen [328]. I nuläget genomförs inte laparoskopisk PD i Sverige.

Det är tekniskt möjligt att genomföra robotassisterad PD (RPD) för pankreascancer, även innefattande kärlresektion [329]. Jämfört med öppna PD har RPD visat sig ge likvärdigt resultat för radikalitet, och fler uttagna lymfkörtlar och mindre blodförlust, efter att inlärningskurvan för varje enskild kirurg på 20–40 RPD uppnåtts [330]. Studier visar att RPD ger både likvärdiga och ökade postoperativa komplikationer jämfört med öppna PD [331, 332]. Resultat hittills är sannolikt påverkade av patientselektion och utvecklingen måste följas noga i takt med ökad användning av RPD.

Implementering av RPD rekommenderas för dedikerade högvolumscentrum där det finns möjlighet till systematisk utbildning och träning [333]. Det rekommenderas även prospektiv dataregistrering och deltagande i studier där minimalinvasiv teknik jämförs med öppna [334].

Flera svenska center har infört RPD för vissa patientgrupper.

## 13.7 Postoperativ vård efter pankreasresektion

### Rekommendationer

- Noggrann uppföljning är viktigt för att upptäcka postoperativa problem. (+++)
- Amylas i bukvätska bör mätas för att tidigt upptäcka pankreasläckage. (+++)
- Sen arteriell blödning bör om möjligt behandlas med angiografisk intervention. (+++)
- Ett ”enhanced recovery”-program bör användas vid pankreatoduodenektomi. (+++)

Postoperativa komplikationer efter pankreaskirurgi inträffar i 30–40 % av fallen [335, 336]. De vanligaste komplikationerna är försenad magsäckstömning (DGE) och infektioner i buksnittet och intraabdominalt.





Postoperativa bukinfektioner är associerade med långvarigt bukdränage, och är den vanligaste orsaken till DGE [336, 337].

Läckage i pankreasanastomosen förekommer i 10–30 % av fallen, och har vanligen avgörande betydelse för det postoperativa förloppet. Det går att tidigt upptäcka pankreasläckage genom att mäta amylas i bukvätska [338]. Läckage är vanligare vid högt BMI, mjuk pankreas och icke-dilaterad pankreasgång, och nomogram för att uppskatta risken har publicerats [339-343]. Data ger stöd för att använda dränage hos patienter med förhöjd risk för postoperativ pankreasfistel (mjuk textur, lång operationstid, stor blodförlust etc.), och att tidigt avlägsna dränet (inom 3 dagar postoperativt) [296, 344, 345].

Behandlingen av pankreasläckage innefattar dränering, behandling av eventuell buksepsis och nutritionsstöd, men i enstaka fall krävs operativ behandling [346].

Sen postoperativ blödning (> 24 timmar) är en allvarlig komplikation som förekommer i cirka 3 % av fallen. Blödningen föregås inte sällan av en första, skenbart mindre allvarlig gastrointestinal blödning, s.k. ”sentinel bleeding”. Postoperativa blödningar bör undersökas noggrant, och tillgång till angiografisk diagnostik och intervention har stort värde [347]. Angiografisk intervention och laparotomi kan bägge användas för att uppnå hemostas, men angiografisk intervention är förenad med lägre dödlighet än laparotomi och bör därför föredras [347].

Evidens finns nu för att förstärkt återhämtning och stöd under den postoperativa fasen fungerar, s.k. ”enhanced recovery”-program. Det förefaller även minska sjukligheten, framför allt DGE. I de flesta studier sjunker antalet vård dagar [297].

## 13.8 Onkologisk behandling vid kurativ intention

### Rekommendationer

- Adjuvant cytostatikabehandling bör erbjudas till patienter efter kurativt syftande resektion av pankreascancer. (++++)
- Adjuvant cytostatikabehandling bör initieras inom 4–8 med målsättning att alla skall starta inom 12 veckor efter operation och bör pågå i 6 månader. (+++)
- Patienter med mycket god funktionsstatus (PS 0–1) bör i första hand erbjudas adjuvant kombinationsbehandling med mFOLFIRINOX. (++++)
- Patienter med sämre funktionsstatus (PS 1–2), högre biologisk ålder eller kontraindikationer mot mFOLFIRINOX bör erbjudas adjuvant behandling med i första hand gemcitabin-kapecitabin (++++), och i andra hand gemcitabin-nab-paklitaxel (++)
- Patienter med reducerad funktionsstatus (PS 2), hög biologisk ålder eller kontraindikationer mot kombinationsbehandlingar kan erbjudas adjuvant singelbehandling med gemcitabin. (++++)
- Fluoropyrimidin-baserad singel- eller dublettbehandling kan vara alternativ för patienter som inte kan behandlas med någon av de adjuvanta cytostatikaregimer som rekommenderas i första hand. (++)
- Preoperativ cytostatikabehandling i konverteringssyfte kan erbjudas till patienter med gränsresektabel pankreascancer och god funktionsstatus (PS 0–1).
- Konverteringsbehandling bör omfatta minst 2 månaders cytostatikabehandling följt av ny radiologisk, biokemisk och klinisk utvärdering och ny bedömning på MDK. (++)
- Patienter bör i första hand erbjudas konverteringsbehandling med FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX och i andra hand med gemcitabin-nab-paklitaxel. (++)
- DPYD-testning bör genomföras inför planerad start av fluoropyrimidin-baserad behandling och bör sedan vara vägledande inför regimval och dosering. (++++)
- Värdet av neoadjuvant onkologisk behandling vid resektabel pankreascancer är inte fullt klarlagt och sådan behandling ska därför bara ges inom ramen för kliniska studier. (++)



- Adjuvant behandling bör erbjudas till patienter med periampullär cancer enligt samma rekommendationer som för pankreascancer. (++)

### 13.8.1 Neoadjuvant behandling vid primärt resektabel tumör

Neoadjuvant behandling, dvs. onkologisk behandling före operation, för patienter med primärt resektabel pankreascancer syftar till att snabbare komma igång med systemisk behandling av eventuella mikrometastaser och att optimera möjligheten till en R0-resektion. Syftet är att minska återfallen och förbättra överlevnaden, men nyttan är fortsatt oklar [348]. Strategin att neoadjuvant behandla primärt resektabla patienter utvärderas därför för närvarande i flera randomiserade kontrollerade studier.

I den nyligen publicerade randomiserade fas 2-studien NEONAX jämfördes perioperativ behandling med gemcitabin-nab-paklitaxel (2 månaders behandling före och 4 månaders behandling efter operation) med adjuvant behandling (6 månaders behandling) vid resektabel pankreascancer. Resultaten visade ingen signifikant skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller totalöverlevnad, men en större andel R0-resektioner och fler patienter som fullföljde cytostatikabehandlingen i den perioperativa armen [349].

I NORPACT-1, där flera centrum i Sverige deltog, randomiserades patienter med primärt resektabla adenokarcinom i pankreashuvudet till antingen 2 månaders neoadjuvant modifierad FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) följt av operation och 4 månaders adjuvant behandling [350], alternativt operation följt av 6 månaders adjuvant behandling. I denna studie gav neoadjuvant FOLFIRINOX-behandling inga förbättringar när det gäller patienternas överlevnad eller andra kliniska utfall [351], och studien kommer därför inte att medföra några förändringar i svensk klinisk praxis.

Det finns även flera neoadjuvanta studier där patienter med både primärt resektabla och gränsresektabla tumörer inkluderats. En av dessa är PREOPANC 1-studien, och långtidsdata finns nu tillgängliga [352]. I denna studie randomiserades patienterna till 3 cykler kombinerad cytostatika- och strålbehandling (med gemcitabin) följt av operation och 4 cykler adjuvant gemcitabin, alternativt direkt operation följt av 6 cykler gemcitabin. Resultaten visade en överlevnadsvinst i den neoadjuvanta armen, men i en subgruppsanalys sågs signifikant överlevnadsvinst endast hos patienter med gränsresektabel sjukdom och inte hos patienter med primärt resektabel

sjukdom. Detta indikerar att neoadjuvant behandling främst ger nytta vid gränsresektabel tumör.

Vilken typ av cytostatikaregim som ska användas har också prövats. I SWOG S1505-studien jämfördes perioperativ FOLFIRINOX med gemcitabin-nab-paklitaxel hos patienter med potentiellt resektabel tumör. Ingen av armarna uppnådde fördefinierad ”end-point” och totalöverlevnaden efter två år var 47 % för FOLFIRINOX och 48 % för gemcitabin-nab-paklitaxel [353].

Eftersom kunskapsläget fortsatt är oklart ska strategin med neoadjuvant behandling vid resektabel tumör enbart användas inom ramen för kontrollerade studier, t.ex. den pågående PREOPANC-3-studien där svenska kliniker deltar [354]. Patienter med resektabel pankreascancer och funktionsstatus PS 0–1 randomiseras där till kirurgi följt av 6 månader adjuvant cytostatika (kontrollarm) eller 4 månader neoadjuvant mFOLFIRINOX följt av kirurgi och sedan 2 månader adjuvant cytostatika (experimentarmen).

### 13.8.2 Konverteringsbehandling vid gränsresektabel tumör

Syftet med neoadjuvant behandling hos patienter med gränsresektabel sjukdom är primärt att uppnå goda möjligheter till resektabilitet (öka möjligheten till R0 resektion), alltså att konvertera från icke-resektabel till resektabel tumör (därav begreppet konverteringsbehandling), och därmed förbättra överlevnaden. En metaanalys av data från ett flertal fas 2-studier har visat att neoadjuvant cytostatikabehandling ökar möjligheten till resektion av patienter med lokalavancerad pankreascancer [355].

För gränsresektabla tumörer har neoadjuvant behandling med FOLFIRINOX studerats i många mindre fas 2-studier under de senaste 15 åren. I en metaanalys av 24 av dessa studier, omfattande 313 patienter, dras slutsatsen att behandlingen kan ge ökad totalöverlevnad och ökad andel resektioner [356]. I den nyligen publicerade randomiserade fas 2-studien ESPAC5F jämfördes direkt kirurgi följt av adjuvant cytostatikabehandling med neoadjuvant gemcitabin-kapecitabin, FOLFIRINOX eller kombinerad cytostatika- och strålbehandling (50,4 Gy parallellt med gemcitabin) hos patienter med gränsresektabla tumörer. Syftet var dock inte att jämföra de olika regimerna med varandra, utan neoadjuvant behandling med direkt kirurgi. Resultaten visade ingen skillnad i andel R0-resektioner (uppnåddes i cirka 20 % av fallen), men däremot en signifikant förlängd totalöverlevnad vid 12 månader hos patienter som fått neoadjuvant behandling jämfört med direkt kirurgi (78 % respektive 39 %) [357].



Sammantaget antyder resultaten att man till rimlig toxicitet uppnår en måttlig andel radikala resektioner och en relativt god medianöverlevnad, men de exakta metoderna bör utvärderas ytterligare i kontrollerade studier. I Sverige används de regimer som har visat sig vara de mest effektiva vid metastaserad sjukdom, dvs. i första hand mFOLFIRINOX alternativt gemcitabin-nab-paklitaxel hos patienter med något sämre funktionsstatus.

Beslut om konverteringsbehandling ska fattas på MDK, med deltagande av radiolog med stor erfarenhet av stadiindelning av pankreascancer samt kirurg och onkolog med erfarenhet av strategin. Behandlingen bör omfatta minst 2 månaders behandling följt av ny radiologisk (DT pankreas och DT torax), biokemisk (Ca19-9) och klinisk utvärdering samt ny bedömning på MDK. För att gå vidare till exploration krävs inte radiologisk tumörkrympning, utan även vid en radiologisk stationär bild kan en respons i vävnaden som underlättar R0-kirurgi vara ett faktum. Vid tydlig progress vid utvärdering uppstår däremot en palliativ situation. Detta bör genomföras inom ramen för studier. I Sverige bedrivs i dagsläget registerstudien SQUARE, med syftet att analysera behandlingsresultaten hos patienter med gränsresektabel sjukdom.

Patienter som får neoadjuvant behandling bör erbjudas adjuvant behandling så att totala behandlingstiden med cytostatikabehandling blir minst 6 månader, oavsett grad av patologisk tumörrespons (TRS).

Preoperativ konverteringsbehandling med kombinerad cytostatika- och strålbehandling inför resektionsförsök för patienter med gränsresektabla och lokalt avancerade tumörer har studerats i flera fas 2-studier genom åren [358]. Tillägg av strålbehandling till cytostatikabehandling har bland annat testats i den nyligen genomförda ALLIANCE A021501-studien där patienter med gränsresektabla tumörer randomiserades till antingen 8 cykler mFOLFIRINOX eller 7 cykler mFOLFIRINOX följt av hyperfraktionerad strålbehandling 33–40 Gy i 5 fraktioner eller 25 Gy i 5 fraktioner. Patienter som opererades erbjöds sedan 4 cykler FOLFOX adjuvant [359]. Studien hade svagheter och var inte dimensionerad för direkt jämförelse utan för att jämföra behandlingen med historiska referenser, men visade inte någon ytterligare förbättring vid tillägg av strålbehandling. Sammantaget saknas i dagsläget evidens för att kombinerad cytostatika- och strålbehandling ger bättre utfall än ren kombinationscytostatikabehandling, så kombinerad cytostatika- och strålbehandling i konverteringssyfte ska endast genomföras inom ramen för studier.

Patienter med initialt icke-resektabel lokalt avancerad sjukdom, som påbörjar palliativ cytostatikabehandling, kan i vissa fall få god respons vid uppföljande radiologisk utvärdering. I retrospektiva studier har det visat sig att intensiva regimer såsom FOLFIRINOX i många fall kan ge resektabilitet vid lokalt avancerade tumörer [360]. Patienter med lokalt avancerad sjukdom som uppvisar god respons ska därför återanmälas till MDK och värderas för försök till resektion.

### 13.8.3 Adjuvant behandling

Adjuvant behandling, dvs. onkologisk behandling efter kurativt syftande resektion, ges som cytostatikabehandling under 6 månader. Behandlingen bör om möjligt initieras 4–8 veckor efter operation för bästa effekt [361], och målsättningen är att alla patienter ska starta sin behandling inom 12 veckor efter operation. För patienter som återhämtar sig långsamt efter kirurgi och som inte kan komma igång inom 12 veckor kan det ändå vara av värde att starta adjuvant behandling i ett senare skede [361].

Samtliga patienter med pankreascancer ( $\geq$  T1N0) ska erbjudas adjuvant behandling. Patienter med PS 0–1 och välbevarade organfunktioner bör i första hand erbjudas mFOLFIRINOX [362]. Patienter med PS 1–2, hög biologisk ålder, och/eller kontraindikationer för FOLFIRINOX bör i stället erbjudas gemcitabin-kapecitabin [363]. Singelbehandling med gemcitabin kan övervägas till patienter med PS 0–2 som inte bedöms tåla någon form av kombinationscytostatikabehandling [364]. Vinsten med gemcitabin som singelbehandling är likvärdig den med 5-fu, men biverkningsprofilen är mer gynnsam för gemcitabin [364].

S-1 är en prodrog till 5-fu och har visat sig vara effektiv i asiatiska populationer [365]. Prodrogen metaboliseras olika i olika etniska grupper och värdet av S-1 är inte tillräckligt testat i en västerländsk kontext, men den kan övervägas till patienter med asiatiskt ursprung.

APACT-studien jämförde gemcitabin med gemcitabin-nab-paklitaxel i den adjuvanta situationen, och vid 38 månaders uppföljning visade den ingen förbättrad sjukdomsfri överlevnad i kombinationsarmen jämfört med singelarmen. Vid långtidsuppföljning fanns dock en signifikant förlängd totalöverlevnad i kombinationsarmen (medianöverlevnad 42 månader jämfört med 38 månader, 5-årsöverlevnad 38 % jämfört med 31 %) [366]. Detta kan innebära att kombinationen gemcitabin-nab-paklitaxel kan vara ett behandlingsalternativ att överväga för patienter som inte tolererar kombinationsbehandling med mFOLFIRINOX eller gemcitabin-kapecitabin,



särskilt om de har DPYD-brist (se stycket om behandlingsprediktiva markörer nedan; avsnitt 13.8.4) eller vid samtida kliniskt signifikant hjärtsjukdom.

Patienter med periampullär cancer bör erbjudas adjuvant cytostatikabehandling efter kirurgisk resektion. Det är dock fortfarande oklart huruvida behandlingen resulterar i en överlevnadsvinst [367-369]. Sjukdomens låga incidens och svårigheten i att urskilja tumörer med olika ursprung och histologiska subtyper gör att det framför allt finns retrospektiva data tillgängliga, och det kommer troligen inte att finnas bättre evidens från randomiserade prospektiva studier framöver. Därför bör rekommendationerna för duktal pankreascancer följas. I de retrospektiva studier som underbygger denna rekommendation tenderar man dock att stratifiera patienter med pankreatobiliärt differentierad cancer till gemcitabin-baserade behandlingar och patienter med interstinalt differentierade tumörer till fluoropyrimidin-baserade behandlingar [368, 370]. Adjuvant behandling av patienter som inte kan behandlas med mFOLFIRINOX kan därför anpassas enligt denna strategi.

#### 13.8.4 Prognos- och behandlingsprediktiva markörer

Inför behandlingsstart rekommenderas att nivåerna av CA19-9 kontrolleras. Kvarstående förhöjda nivåer postoperativt är en negativ prognostisk faktor, men inte en prediktiv faktor för svar på den adjuvanta behandlingen [161].

Våren 2020 gick EMA och Läkemedelsverket ut och rekommenderade DPYD-test på alla patienter som ska inleda behandling med fluoropyrimidin eftersom vissa individer saknar enzymet eller har genotyper med försämrad enzymfunktion och därför är särskilt känsliga för fluoropyrimidin. Detta rekommenderas alltså även vid behandling med fluoropyrimidin-innehållande regimer mot pankreascancer. Beroende på vilken genotyp individen uppvisar ska man avstå från behandling med fluoropyrimidiner eller reducera dosen.

Efter neoadjuvant behandling bedöms tumörens respons på cytostatikabehandling enligt Tumor Regression Score (TRS), se [Tabell 4 i bilaga 2 Kvalitetsdokument för patologi](#). I dagsläget har detta graderingssystem begränsat prediktivt värde. Oberoende av TRS efter neoadjuvant behandling bör patienten erbjudas adjuvant behandling så att totalt 6 månaders cytostatikabehandling uppnås (neoadjuvanta + adjuvanta regimer).

I dag finns inga behandlingsprediktiva strategier för val av adjuvant cytostatikabehandling, men det kan ändras eftersom Sverige kommer att delta i den pågående studien ESPAC-6. Syftet med denna adjuvanta studie är att låta



tumörens genuttrycksprofil avgöra om patienten ska erbjudas gemcitabinbaserad behandling (gemcitabin-kapecitabin) eller oxaliplatinbaserad adjuvant behandling (mFOLFIRINOX) efter kirurgi.

## 13.9 Omvårdnad och rehabilitering vid pankreaskirurgi

### Rekommendationer

Följande omvårdnadsinsatser ska göras i olika delar av den kirurgiska processen:

- Ge patienten preoperativ undervisning om den kirurgiska vårdtiden. Det är centralt för god kirurgisk vård.
- Gör följande specifika observationer och värderingar i den direkta postoperativa fasen:
  - vitalparametrar och vikt för att upptäcka blödning och störd vätskebalans
  - mätning och bedömning av dränagevätska för att upptäcka anastomosläckage och fistulering
  - bedömning av nutrition och illamående för att upptäcka ventrikelretention
  - mätning av glukosnivå för optimal behandling av hyperglykemi.
- Håll ett postoperativt utskrivningssamtal med betoning på de långvariga symtomen och deras påverkan på dagligt välbefinnande samt på egenvårdsåtgärder.
- Utforma vården baserat på multimodala vårdprogram, s.k. ”enhanced recovery programmes”. (++)

I detta avsnitt beskrivs omvårdnaden efter operation mer detaljerat. I övrigt hänvisas till vårdprogrammet för palliativ omvårdnad och cancerrehabilitering. En hälsokattning alternativt en bedömning med distresstermometer bör övervägas för att fånga upp rehabiliteringsbehovet tidigt i sjukdomsförloppet.

Det kirurgiska vårdförloppet innefattar preoperativ inskrivning, direkt postoperativvård på vårdavdelning och postoperativ återhämtning i hemmet.

I **den preoperativa fasen** ska utgångsvärden för vitalparametrar och kroppsvikt registreras. Patienten ska också få individuellt utformad preoperativ undervisning där både den kirurgiska vårdprocessen och möjligheten till cancerrehabilitering tas upp [[371](#), [372](#)].





I **direkt postoperativ vård** för pankreaskirurgi är det viktigt att tidigt identifiera specifika komplikationer, främst blödning, anastomosläckage eller pankreasfistel, ventrikelretention och endokrin och exokrin svikt [373].

Sjuksköterskans kontinuerliga observation och övervakning av patienten ska vara systematisk och ändamålsenlig för att tidigt upptäcka tecken på att patientens tillstånd försämras [374]. För att standardisera uppföljningen bör ett s.k. ”track and trigger”-förfarande användas, t.ex. National Early Warning Score 2 (NEWS 2) [375-377]. Blödning kan inträffa under det postoperativa förloppet och manifesterar sig primärt som takykardi, sjunkande systoliskt blodtryck och ökad andningsfrekvens. Drän och ventrikelsonder bör regelbundet inspekteras för att upptäcka eventuell blödning.

Tecken på postoperativ vätskeretention är framför allt viktökning till följd av bland annat övervätskning och en generell kirurgisk inflammation, vilket i sin tur leder till ökad risk för komplikationer [378]. Därför ska patientens vikt följas dagligen under det postoperativa förloppet på sjukhus.

Ökat flöde från dränage eller förändrad färg (brunaktig eller gallfärgad) på vätskan kan tala för anastomosläckage eller pankreasfistulering. Därför ska dränvätskan mätas och färgen bedömas och rapporteras. Detta gäller under varje arbetspass och varje dag under hela vårdtiden när drän finns applicerade.

Förluster via ventrikelsond, och i förekommande fall kräkning, ska dagligen mätas, och utseendet ska bedömas. Efter kirurgiformen förekommer även ventrikelretention, dvs. ringa avflöde från ventrikelområdet, vilket ger illamående och kräkningar som oftast är svårkuperade med farmakologisk behandling. Sjuksköterskan bör ha detta i åtanke i sin bedömning eftersom detta kan tala för att man återinsätter ventrikelsond och ordinerar förlängd fasta med parenteral näringstillförsel.

Endokrin svikt i form av insulinbrist och insulinresistens är vanligt postoperativt, och därför ska kapillärt p-glukos följas rutinmässigt flera gånger per dag under den första postoperativa fasen på sjukhus [373]. Exokrin svikt förekommer också som ett resultat av kirurgin, vilket manifesterar sig som steatorré och diarré samt över längre tid malabsorption vilket leder till undernäring.

För att främja patientens återhämtning efter pankreatoduodenektomi kan man tillämpa ett multimodalt och multidisciplinärt vårdprogram, ett s.k. ”enhanced recovery”- eller ”fast track”-program. Det medför färre komplikationer och en tidigare återgång till fast föda och normaliserad mag-tarmfunktion.

Med sådana vårdprogram har man också minskat vårdtid och vårdkostnader utan någon ökning av dödlighet, reoperationer eller återinläggningar [\[379\]](#).

**Vid postoperativ utskrivning** ska ett samtal föras mellan läkare och patienten för att informera om risker för långtidsbiverkningar av operationen. Vid utskrivningen ska sjuksköterskan på den opererande enheten ha kontakt med patientens ordinarie kontaktsjuksköterska genom aktiv överlämning, och patienten ska informeras om vart hon eller han ska vända sig vid frågor och problem [\[380\]](#). Dietistkontakt ska vara etablerad före utskrivning.

Efter kirurgi i pankreas är smärta, fatigue och diarré de mest rapporterade symtomen, men även illamående, sömnsvärigheter och nutritionsproblem med aptitlöshet är vanligt förekommande [\[381\]](#). Patienten och de närstående måste få information om detta och förslag på egenvård för att hantera sådana besvär. Därför ska undervisningsmaterial finnas framtaget inför utskrivningssamtalet. Det är också mycket viktigt att förklara effekterna av den exokrina enzymbrist som blir följden av total pankreatektomi, och förklara de endokrina konsekvenserna relaterat till diabetessjukdom. Den postoperativa informationen ska utformas för att möta individens behov av kunskap och förståelse, och om det behövs ska den ges vid upprepade tillfällen innan patienten skrivs ut från sjukhuset [\[382\]](#).



## KAPITEL 14

# Palliativ behandling

### 14.1 Palliativ kirurgi vid icke resektabel tumör

#### Rekommendationer

- Om tumören inte är resektabel vid explorativ laparotomi, och patienten har en hotande eller manifest gallvägsobstruktion med symtom, är endoskopisk gallvägsavlastning förstahandsalternativet. (+++)
- Om tumören inte är resektabel vid explorativ laparotomi, och patienten har en hotande eller manifest duodenalobstruktion, kan antingen gastroenteroanastomos eller duodenalstent utföras. (++)
- Om tumören inte är resektabel vid explorativ laparotomi, och patienten inte har någon hotande eller manifest gallvägs- och duodenalobstruktion, kan man avvakta till symtom debuterar.
- Om det gäller en senare uppkommen duodenalobstruktion kan både endoskopisk duodenalstent och öppen eller laparoskopisk gastroenteroanastomos övervägas, med hänsyn till förväntad överlevnad. (+++)

Trots modern diagnostik finner man att 8–33 % av de patienter som laparotomerats med sikte på kurativ operation, har en tumör som inte är resektabel [383] [307]. Resektion där synlig tumör lämnas kvar (R2-resektion) eller resektion vid metastatisk sjukdom ger ingen överlevnadsvinst jämfört med palliativ kirurgisk dubbel bypass [384–386].

#### 14.1.1 Palliativa åtgärder vid explorativ laparotomi

När det vid laparotomi för kurativt syftande kirurgi visar sig att tumören inte är resektabel, har palliativ dubbel bypass länge varit standardprocedur. Denna behandlingsstandard motsägs dock av aktuella studier där man jämfört patienter som genomgått explorativ laparotomi och dubbel bypass med patienter som enbart laparotomerats. Studien indikerade att det kan vara prognostiskt ofördelaktigt att rutinmässigt utföra palliativ kirurgisk dubbel bypass [387, 388].

Patienter med en lång förväntad överlevnad kan ha mer nytta av kirurgisk gallvägsavlastning än endoskopisk stent [389], medan patienter med levermetastaser, ASA klass 3 eller WHO klass 3–4 med en kortare förväntad överlevnad [390] har mer nytta av endoskopisk gallvägsavlastning [236, 391–393]. En svensk retrospektiv studie visade att en ”wait and see”-strategi med endoskopiska åtgärder vid behov var behäftad med lägre sjuklighet och kortare vårdtider än profylaktisk kirurgisk bypass [388].

Upp till 28 % av de patienter som genomgått explorativ laparotomi utvecklar duodenalobstruktion [236]. Kombinationen gastroenteroanastomos (GEA) och kirurgisk gallvägsavlastning kan öka de postoperativa komplikationerna [384, 394] och har mycket begränsad effekt och symtomlindring för upp till en tredjedel av patientgruppen [395, 396]. På patienter med manifest eller hotande duodenalobstruktion kan GEA anläggas vid lång förväntad överlevnad, medan stent används vid kortare förväntad överlevnad. Stent kan även anbringas efter behov på patienter som eventuellt utvecklar duodenalobstruktion [236, 397, 398]. För patienter som debuterar med duodenalobstruktion med icke kurativt resektabla tumörer, förefaller öppen GEA, laparoskopisk GEA och duodenalstent vara likvärdiga alternativ [399–401].

## 14.2 Endoskopi och avlastning i palliativ situation

### 14.2.1 ERCP med plaststent eller metallstent

Extrahepatisk gallvägsobstruktion är en vanlig komplikation till pankreascancer, och vid tiden för diagnos har dessvärre majoriteten (80–90 %) av dessa patienter en metastaserad eller lokalt avancerad tumorsjukdom som inte tillåter kurativt syftande resektionskirurgi [402]. Det är prioriterat att erbjuda gallvägsavlastning för att befria patienten från symptomgivande ikterus (klåda, trötthet, nedsatt aptit, diarré m.m.). Det finns en metaanalysstudie av randomiserade studier som visar att självexpanderande metallstent (SEMS) är överlägsen motsvarande polyetylenstent (plaststent) när det gäller dysfunktion, behov av reintervention, öppethållandefunktion och patientöverlevnad [214]. Visserligen finns en betydande prisskillnad mellan plaststent och SEMS, men flera studier har nu visat att denna skillnad utjämnas till SEMS fördel (enligt nämnda argument) – även för patienter som förväntas ha en kortare överlevnad än 3 månader [403]. Många patienter erbjuds dessutom onkologisk behandling i palliativt syfte, vilket stärker argumentet att man redan från början



bör optimera förutsättningarna för välfungerande och persisterande dränering av gallvägarna. Detta är i sin tur en förutsättning för onkologisk behandling.

För patienter med generell levermetastasering och snabbt sjukdomsförlopp kan man överväga att avstå från gallvägsavlastning.

Två metaanalyser har sammanställt ett antal prospektivt randomiserade studier av skillnaden mellan täckta och otäckta SEMS [404, 405]. Täckta SEMS tycks ha mindre tendens till ocklusion, men ger högre risk för migration och pankreatit. Det finns ingen avgörande skillnad mellan täckta och otäckta SEMS när det gäller öppethållandefunktion, komplikationer över tid eller patientöverlevnad.

### 14.2.2 Perkutan transhepatisk kolangiografi (PTC)

(Se även avsnitt [13.1 Preoperativ stentbehandling](#).)

PTC-avlastning bör övervägas om ERCP inte går att genomföra eller inte ger tillräcklig gallvägsdränering. Om PTC utförs kan man eftersträva att få s.k. intern dränering, dvs. att föra in SEMS via PTC och därmed slippa ett externt dränageset med skötselbehov av PTC-kateter m.m. [406, 407].

### 14.2.3 Dränering av gallvägarna guidad med endoskopiskt ultraljud

På senare år har det utvecklats ny teknik med transduodenal alternativt transgastrisk EUS-guidad dränering (specialdesignad heltäckt SEMS, ”Hot Axios™ delivery system”) som ett alternativ när man inte lyckas dränera gallvägarna med ERCP-teknik. En europeisk multicenterstudie har presenterat en fallserie (n = 57) med goda resultat i form av tekniskt lyckad procedur (98 %) och gott kliniskt resultat (95 %). Procedurrelaterade komplikationer drabbade 7 % (blödning, perforation och kolangit), och man rapporterade fem (9 %) reinterventioner (sumpsyndrom och stentmigration) [408]. Tekniken är ännu under utveckling och tillämpas endast sporadiskt inom endoskopiska centrum i landet.

### 14.2.4 Duodenal obstruktion

Om patienten har ventrikelretention grund av malign duodenalobstruktion är det bättre att lägga en duodenalstent än att genomföra operativ gastroenteroanastomos. Endoskopi är mindre invasivt än kirurgi och kan utföras med lägre risk för procedurrelaterad sjuklighet och dödlighet.

Det innebär som regel också kortare vårdtid, vilket är gynnsamt för patienterna [408]. Under förutsättning att man kan passera duodenalhindret med ledare är den tekniska lyckande frekvensen nära 100 % och generellt får omkring 85 % (58–97 %) av fallen en acceptabel stentfunktion [388]. Retentionssymtom såsom illamående och kräkningar går i stor utsträckning att avhjälpa, men förmågan till peroralt födointag kan variera och intaget kan i många fall behöva kompletteras med kosttillskott och parenteral näringstillförsel. Stentfunktionen förväntas bli sämre hos svårt cancerdrabbade patienter med låg skattningspoäng enligt Karnovsky ( $\leq 40$  %, patienter som är invalidiserade och behöver assistans eller vård) och hos patienter med peritoneal karcinos, ascites och dålig stentexpansion ( $\leq 30$  % inom 24 timmar) [388, 408, 409]. Ju kortare och mer proximalt belägen obstruktionen är i duodenum, desto lättare är det att få stenten på rätt plats, och funktionen är som regel bättre jämfört med långa strikturer och distalt placerade duodenalstentar. Var femte patient får någon form av stentdysfunktion med in- eller överväxt eller kompression av tumör (vanligt), migration (vanligt) eller ocklusion av mat eller stentfraktur (ovanligt) [388].

Det finns ingen avgörande skillnad mellan partiellt täckt och otäckt SEMS när det gäller den totala risken för stentdysfunktion (partiellt täckt SEMS tenderar att migrera och med motsvarande otäckt SEMS finns risk för tumör genomväxt) [410]. Dock kan majoriteten av dessa komplikationer åtgärdas med en ny endoskopisk intervention. Perforation eller allvarlig blödning förekommer sällan ( $< 1$  %). Den totala ”stentöverlevnaden” är i median cirka 2–3 månader, vilket kan uppfattas som relativt kort – men medianöverlevnaden för patienterna med den här graden av avancerad pankreascancersjukdom är cirka 50–100 dagar [411–416].

Om man har för avsikt att avlasta gallvägarna i palliativt syfte, antingen med ERCP eller via PTC, kan det vara en teknisk fördel att göra detta innan man placerar en duodenalstent som täcker papillområdet.

På senare år har EUS-ledd gastroenteroanastomos (EUS-GE) med heltäckt metallstent (LAMS) gett lovande resultat, men det utförs endast på högspecialiserade centrum [417]. Om inte stentbehandling av duodenalobstruktionen kan genomföras är en perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) många gånger ett fungerande alternativ för att dränera ventrikeln hos patienter med mycket avancerad sjukdom (karcinos eller ascites). Man bör välja en PEG med stor lumendiameter [418].



## 14.3 Onkologisk behandling i palliativ situation

### Rekommendationer

- Cytostatikabehandling i palliativt syfte bör erbjudas till patienter med icke-konverterbar lokalt avancerad eller metastatisk pankreascancer och god funktionsstatus. (++++)
- Patienter med mycket god funktionsstatus (PS 0–1) och leverfunktion bör i första hand erbjudas kombinationsbehandling med FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX eller gemcitabin-nab-paklitaxel. (++++)
- Patienter med reducerad funktionsstatus (PS 2) bör i första hand erbjudas singelbehandling med gemcitabin. (++++)
- Patienter med mycket reducerad funktionsstatus (PS 3–4) bör erbjudas symtomlindrande behandling men inga cytostatika. (++++)
- Gemcitabin-kapecitabin eller fluoropyrimidin-baserad singel- eller dublettbehandling kan vara alternativ för patienter som inte kan behandlas med någon av de cytostatikaregimer som rekommenderas i första hand. (++)
- DPYD-testning bör genomföras inför start av fluoropyrimidin-baserad behandling och ska sedan vara vägledande inför regimval och dosering. (++++)
- Patienter med lokalt avancerad eller metastaserad periampullär cancer ska värderas för systemisk cytostatikabehandling med cytostatikaregimer som rekommenderas för pankreas- eller kolorektalcancer. Utöver kliniska faktorer bör den morfologiska subtypen beaktas i valet mellan de olika cytostatikaregimerna. (++)
- Bred genomisk tumöranalys bör eftersträvas för att främja inklusion av patienter i studier och individualiserad behandling. (+)
- Lokal symtomlindrande strålbehandling kan användas för lokal symtomlindring av tumörmanifestationer. (+++)

De flesta patienter som insjuknar i pankreascancer har lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom och kan inte längre behandlas i kurativt syfte. Det är viktigt att dessa patienter tidigt får information om vårdens palliativa inriktning och erbjuds anslutning till ett palliativt hemsjukvårdsteam.

### 14.3.1 Lokalt avancerad pankreascancer

De flesta patienter som insjuknar i pankreascancer har lokalt avancerad (som inte är föremål för konverteringsbehandling) eller metastaserad sjukdom och

kan inte längre behandlas i kurativt syfte. Det är viktigt att dessa patienter erbjuds tidig information om vårdens palliativa inriktning och anslutning till ett palliativt hemsjukvårdsteam. Evidensen för cytostatikabehandling vid lokalt avancerad sjukdom som inte är aktuell för konverteringsbehandling är inte lika stark som vid systemiskt spridd pankreascancer. I praktiken bör patienterna dock erbjudas samma cytostatikaregimer som vid metastaserad sjukdom (se avsnitt [14.3.2 Systemiskt spridd pankreascancer](#)) [419-421]. På ESMO 2022 presenterades data från en prospektiv, randomiserad fas 3-studie som ger stöd för att FOLFIRINOX i denna situation ger förlängd progressionsfri överlevnad jämfört med gemcitabin, men ingen överlevnadsvinst [422]. Det saknas systematiska prospektiva studier för att jämföra olika kombinationsregimer i denna situation.

Det är inte visat att kombinerad cytostatika- och strålbehandling mot lokalt avancerad pankreascancer förbättrar överlevnaden jämfört med enbart cytostatikabehandling, och det bör därför inte användas rutinmässigt [423, 424]. Strålbehandling med eller utan parallell cytostatikabehandling kan dock användas för att behandla lokalt avancerade tumörer, t.ex. vid svårbehandlade smärttillstånd på grund av tumörinväxt i plexus coeliacus eller som ett komplement om kontinuerlig systemisk behandling inte är möjlig.

### 14.3.2 Systemiskt spridd pankreascancer

Patienter med PS 0–2 och adekvata organfunktioner bör erbjudas palliativ cytostatikabehandling. Systemisk behandling resulterar i kliniskt betydelsefulla överlevnadsvinster och bättre livskvalitet [425-429].

Rekommenderad behandling i första linjen till patienter med PS 0–1 och en biologisk ålder < 75 år är FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX eller gemcitabin-nab-paklitaxel. I PRODIGE4/ACCORD11-studien resulterade behandling av patienter med metastaserad pankreascancer med FOLFIRINOX i en medianöverlevnad på 11,1 månader jämfört med 6,8 månader i kontrollgruppen som behandlades med gemcitabin [425]. Den ursprungliga FOLFIRINOX-regimen är dock i praktiken svår att tolerera för många patienter på grund av toxicitet. Ett alternativ är mFOLFIRINOX, dvs. en variant utan 5-fu-bolus och med enbart 150 mg/m<sup>2</sup> irinotekan, som har en bättre biverkningsprofil och jämförbar effektivitet. Behandling med gemcitabin-nab-paklitaxel i MPACT-studien resulterade i en medianöverlevnad på 8,5 månader jämfört med 6,7 månader vid behandling med gemcitabin [426]. På grund av skillnader i inklusions- och exklusionskriterier, patientpopulation och studiernas kliniska miljö är det inte möjligt att direkt





jämföra dessa fas 3-studier. I NAPOLI-3-studien jämfördes dock första linjens behandling med nanoliposomalt irinotekan (Nal-Iri) i kombination med 5-fu och oxaliplatin (NALIRIFOX) med gemcitabin-nab-paklitaxel. Kombinationen med Nal-Iri gav en förlängd total och progressionsfri överlevnad på cirka 2 månader [430]. Extrapolering från originalstudierna för FOLFIRINOX och gemcitabin-nab-paklitaxel tyder ändå på jämförbara utfall som vid behandling med NALIRIFOX, och därför bör Nal-Iri inte användas i dagsläget. Även viss ”real-world” data tyder på att behandling med FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX resulterar i cirka 2 månader längre medianöverlevnad än med gemcitabin-nab-paklitaxel, men bilden är inte entydig [431-433]. Valet mellan FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX och gemcitabin-nab-paklitaxel bör därför vara individuellt och ta hänsyn till flera kliniska faktorer såsom sjukdomsskede och tumörutbredning, samsjuklighet, riskfaktorer för komplikationer och patientens egen preferens.

Patienter med reducerad funktionsstatus (PS 2) bör i första hand erbjudas singelbehandling med gemcitabin eftersom det finns otillräcklig evidens för att kombinationsbehandling ger någon klinisk fördel i denna population [434].

I kliniska situationer där FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX eller gemcitabin-nab-paklitaxel inte kan användas är gemcitabin-kapecitabin eller singelbehandling med gemcitabin alternativa behandlingsstrategier [435]. 5-fluorouracil (5-FU) alternativt kapecitabin) som singelbehandling är ytterligare ett alternativ, särskilt till gemcitabin som singelbehandling [427]). Kombinationen gemcitabin-erlotinib gav en marginellt men statistiskt signifikant förbättrad överlevnad i en fas 3-studie men till priset av ökad toxicitet [436]. Kombinationen är obsolet och rekommenderas inte som standardbehandling.

För patienter med avancerad periampullär cancer rekommenderas cytostatikabehandling, och valet bör huvudsakligen baseras på morfologi i PAD/cytologisvar. FOLFIRINOX eller mFOLFIRINOX samt gemcitabin-baserad singel- eller kombinationsbehandling med nab-paklitaxel, cisplatin eller kapecitabin är förstahandsalternativ vid pankreatobiliärt differentierade tumörer eller blandtumörer [437]. FOLFOX, FOLFIRINOX eller kapecitabin-oxaliplatin är förstahandsalternativ vid den intestinalt differentierade subtypen av periampullär cancer [438].

Irinotekanbaserad behandling kan användas för behandling av patienter som har bra funktionsstatus efter progress eller oacceptabel toxicitet på annan behandling, särskilt vid intestinalt differentierade tumörer. Studier av

behandlingsstrategier mot avancerad periampullär cancer är generellt små och har en retrospektiv design; rekommendationerna tar därför även hänsyn till betydelsen av olika subtyper för adjuvant behandling och till beprövad erfarenhet [439].

Vid progress på första linjens behandling kan patienter med bra funktionsstatus (PS 0–1 och adekvata organfunktioner) erbjudas andra linjens behandling. Evidensen för den är svagare än för första linjens behandling. Patienter som har fått en gemcitabinbaserad regim i första linjen kan behandlas med fluoropyrimidiner i kombination med oxaliplatin eller irinotekan eller som singelbehandling [440]. Behandling med FOLFIRINOX/mFOLFRINOX i andra linjen bör endast användas med försiktighet och för utvalda patienter på grund av hög frekvens av allvarliga biverkningar, motsvarande CTCAE grad 3–4, och brist på randomiserade studier med hög kvalitet [441–443]. Kombinationen Nal-Iri och 5-fu ger förlängd överlevnad jämfört med behandling med enbart 5-fu efter progress på gemcitabinbaserad behandling [444]. Systematiska jämförelse av Nal-Iri-kombinationer med FOLFOX eller FOLFIRI saknas dock. Nal-Iri-5-fu är godkänd som andra linjens behandling av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. NT-rådet avråder från att använda liposimalt irinotekan i kombination med 5-FU vid behandling av bukspottkörtelcancer [445] och läkemedlet bör endast användas inom ramen för studier.

För patienter som har fått FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX i första linjen är gemcitabin-nab-paklitaxel eller enbart gemcitabin behandlingsalternativ i andra linjen [446, 447]. Det saknas dock större studier av hög kvalitet, särskilt av gemcitabin-nab-paklitaxel. Den första prospektiva, randomiserade fas 3-studien av andra linjens behandling efter progress på FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX jämförde gemcitabin-paklitaxel med gemcitabin. Studien visade förlängd progressionsfri överlevnad vid behandling med gemcitabin-paklitaxel men ingen signifikant skillnad i total överlevnad [448]. Användning av paklitaxel i normal beredning, dvs. inte nanopartikel-albumin-bunden, i stället för nab-paklitaxel rekommenderas inte i dagsläget.

Cirka 1–2 % av alla pankreascancer har hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H), en potentiell molekyllär markör för PD-1/PD-L1-riktad behandling [449, 450]. Keynote 158-studien visade dock att patienter med MSI-H pankreascancer har lägre objektiv responsratio (18,2 %; 4 av 22 patienter varav 1 komplett respons) till pembrolizumab än patienter med övriga MSI-H-cancertyper utanför centrala nervsystemet [451]. NT-rådet rekommenderar därför, i linje med EMA:s indikation, pembrolizumab i andra linjen för flera solida tumörer



med MSI-H-status men inte för pankreascancer. Patienter med känd MSI-H-status bör därför inte rutinmässigt behandlas med PD-1/PD-L1 hämmare. Däremot bör patienter med MSI-H pankreascancer om möjligt erbjudas behandling inom ramen för kliniska läkemedelsprövningar. MSI-testning – om möjligt inom ramen för en bredare tumörsekvensering – kan utföras för att kartlägga förutsättningarna för inklusion i en studie [203].

Typen MSI-H förekommer hos upp till 18 % av fallen av periampullära cancer [452]. MSI-H är möjligtvis vanligare i intestinalt differentierade periampullära tumörer, men alla subtypers MSI-status bör rutinmässigt testas [202, 203]. På grund av den låga prevalensen av periampullär cancer saknas systematiska studier som undersöker effekten av PD-1/PD-L1-rikad behandling för denna diagnos. I praktiken är det omöjligt att kartlägga det exakta ursprunget av tumören i pankreashuvudet, ampulla Vateri, distala gallgången eller duodenum, och därför kan patienter med MSI-H periampullär cancer erbjudas behandling med pembrolizumab efter progress på första linjens behandling, i linje med NT-rådets rekommendationer för gallvägs- och tunntarmscancer.

Patienter med kända patogena varianter i BRCA1-, BRCA2- eller PALB2-genen bör behandlas med platinumbaserade cytostatikakombinationer. I första hand bör FOLFIRINOX eller dubbletten gemcitabin/cisplatin användas [205]. I individuella fall kan andra platinumbaserade regimer användas, t.ex. 5-fu eller gemcitabin i kombination med oxaliplatin, men evidensen för dessa kombinationer är generellt svagare [453]. Underhållsbehandling av patienter med pankreascancer och patogena BRCA1- eller BRCA2-varianter med olaparib (hämmare av poly-ADP-ribose-polymeras, PARP) efter minst 16 veckors första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling, utan tecken på progress, resulterar i förlängd progressionsfri överlevnad men ingen överlevnadsvinst jämfört med placebo [454]. Trots EMA-godkännande i denna indikation har efter beslut från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömt att olaparib i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention men inte vid indikationen pankreascancer. Även underhållsbehandling med rukaparib, i en icke-randomiserad studie med en liknande strategi som för olaparib, resulterade i en hög responserat samt lång progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad, men dessa data är svåra att bedöma eftersom studien saknade en kontrollgrupp [455]. PARP-hämmare rekommenderas därför inte för behandling av patienter med pankreascancer och patogena BRCA1-, BRCA2- eller PALB2-varianter.

Allt fler målriktade behandlingar mot adresserbara genomiska förändringar i pankreascancer har identifierats men frekvensen av dessa varianter

i patientpopulationen är generellt låg [456, 457]. Behandlingen bör därför i första hand ges inom ramen för kliniska läkemedelsprövningar. Individualiserade behandlingsstrategier kan övervägas för enskilda patienter med en molekylär behandlingsrational som inte lämpar sig för testning i en studie. Breda tumöranalyser med NGS bör erbjudas patienterna när det är tillgängligt inom ramen för studier eller med framskridande implementering av GMS genpanel i rutinvård. Analysen kan utföras så tidigt som möjligt under sjukdomsförloppet men har störst betydelse efter progress på första linjens behandling. Om ingen bred sekvensering utförs kan riktad NTRK-fusionstestning utföras inför beslut om andra eller senare linjens behandling med larotrektnib eller entrektnib. Prevalensen av NTRK-fusioner uppskattas till 0,8 % i hela patientpopulationen med pankreascancer och till cirka 6 % bland patienter med tumörer med KRAS vildtyp [458]. Målriktad behandling mot NTRK-fusioner bygger på ”basket”-studier med en hög responsrat bland olika solida tumörer. I dessa studier ingick en patient med pankreascancer som behandlades med larotrektnib och fyra som behandlades med entrektnib. Av dessa fyra uppnådde tre uppnådde en bra och långvarig partiell respons [459-461]. Efter beslut från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) ingår larotrektnib i läkemedelsförmånerna med generell subvention. Entrektnib (Rozlytrek) ingår i läkemedelsförmånerna för patienter med NTRK-genfusionstumörer.

Symtomlindrande strålbehandling kan användas mot metastaser eller primärtumören, oberoende av behandlingsskedet eller den systemiska behandlingsstrategin.



## KAPITEL 15

# Behandling av återfall

### Rekommendationer

- Vid återfall i pankreascancer och periampullär cancer bör palliativt onkologisk behandling erbjudas, liksom palliativt vårdteam. (++++)
- Vid återfall i restpankreas för individer med god funktionsstatus kan kurativt syftande kirurgi övervägas. (+)

Återfallen indelas i lokala och systemiska (metastaserade) [462].

Återfall i pankreascancer och periampullär cancer betraktas vanligen som obotliga, vilket innebär att patienten är i en palliativ situation och ska erbjudas palliativ onkologisk behandling (se avsnitt [14.3 Onkologisk behandling i palliativ situation](#)) alternativt palliativa insatser (se kapitel [17 Palliativ vård och symtomlindrande behandling](#)). Om återfallet är lokalt, systemiskt eller både och verkar inte påverka överlevnaden [463].

### 15.1 Återfall – lokala

Mer än hälften av återfallen uppkommer lokalt i resektionsområdet där de involverar både artär- och venstrukturer [462, 464, 465], och mindre än 10 % av dessa lokala återfall uppkommer i restpankreas utan spridning. Det är denna lilla patientgrupp som kan bli aktuell för re-resektion [466-470].

Observera att nyttillkommen vävnad lokalt kan utgöras av fibrotiserande processer och är inte nödvändigtvis ett lokalt återfall [471]. Vid tveksamhet bör därför vävnadsprov och tumörmarkör tas innan man inleder en onkologisk tumörspecifik behandling.

### 15.2 Återfall – systemiska (metastaserande)

Mindre retrospektiva studier har visat att kirurgi vid återfall vid metakrona metastaser kan ge förlängd överlevnad jämfört med en matchad kontrollgrupp [472]. Det saknas dock prospektiva randomiserade studier, så man inte kan hävda någon generell överlevnadsvinst av kurativt syftande kirurgi vid återfall. I utvalda fall kan kirurgi vid systemiska återfall diskuteras på MDK men bör endast utföras inom ramen för studier.

## KAPITEL 16

# Understödjande vård

## Rekommendationer

- Pankreascancer innebär en sjukdomsrelaterad undernäring med behov av pre- och postoperativt nutritionsstöd. (++++)
- Exokrin pankreassvikt är vanligt förekommande vid pankreascancer och substitution med pankreasenzym ska ges. (+++)
- Diabetes är mycket vanligt hos patienter med pankreascancer. (++++)
- I samband med kirurgi för pankreascancer rekommenderas strikt blodsockerkontroll för att minska risken för komplikationer. (+++)

## 16.1 Nutrition vid pankreascancer

Drygt 80 % av alla patienter med pankreascancer rapporterar viktförlust vid diagnos, varav drygt en tredjedel har förlorat mer än 10 % av kroppsvikten [473, 474]. Viktförlusten kan bero på smärta, ikterus, mekanisk eller funktionell påverkan av magtarmkanalens motilitet, nedsatt aptit, psykologiska faktorer, reducerad fysisk aktivitet, fatigue, förlust av muskelmassa, metaboliska förändringar relaterade till tumören samt malabsorption relaterad till exokrin pankreassvikt [475, 476].

I vården av patienter med pankreascancer är det därför viktigt att tidigt etablera dietistkontakt och att följa nutritionsstatus under hela vårdförloppet, både för patienter som opereras direkt, för de som först får preoperativ onkologisk behandling och för de som enbart får onkologisk behandling [477].

En strukturerad vårdprocess är av värde för att identifiera, bedöma, diagnostisera och behandla nutritionsproblem. Risk för undernäring finns om patienten uppfyller ett eller flera av följande kriterier [478]:

- ofrivillig viktförlust
- ätsvårigheter till exempel aptitlöshet, sväljproblem och illamående
- undervikt (definierat som BMI [body mass index] < 20 kg/m<sup>2</sup> för patienter under 70 år och < 22 kg/m<sup>2</sup> för personer 70 år och över).



Grad av undernäring kan bedömas och diagnostiseras enligt GLIM-kriterierna (Global Leadership Initiative on Malnutrition) [479]. Att upptäcka tidiga tecken på undernäring är värdefullt under hela sjukdomsförloppet, och inte bara när diagnosen ställs. Nutritionsbedömning bör därför utföras vid upprepade tillfällen [473, 480]. Patienter som genomgår pankreaskirurgi rekommenderas multidisciplinär nutritionsscreening och intervention. Dietister bör inkluderas i det kirurgiska och onkologiska teamet i vården av patienter med pankreascancer [475].

## 16.2 Preoperativ nutrition

Viktförlust är associerat med försämrat immunförsvar, sämre sårhäkning och ökad komplikationsrisk efter kirurgi [9]. Undernäring är associerat med ökad sjuklighet och dödlighet, förlängd sjukhusvård och sämre livskvalitet [474, 481, 482].

Kostrådgivning med energi- och proteinrik kost i kombination med kosttillskott reducerar signifikant risken för postoperativa komplikationer vid gastrointestinal kirurgi [482, 483]. En grupp som riskerar att inte uppmärksammas tillräckligt är patienter med sarkopeni (förlust av muskelmassa) och sarkopeni obesitas. Preoperativ nutritionsbedömning bör därför genomföras för att identifiera patienter som behöver preoperativt nutritionsstöd i syfte att minimera risken för postoperativa komplikationer [481, 484]. Kolhydratrik dryck ingår i de program för optimerad perioperativ vård som syftar till att förbättra återhämtningen efter kirurgi ("enhanced recovery after surgery", ERAS) [481, 485].

## 16.3 Postoperativ nutrition

En tidig start av peroralt intag efter kirurgi ska uppmuntras inom ramen för ERAS [481, 485].

Långsam ventrikeltömning är vanligt förekommande i det tidiga skedet efter kirurgi och bör beaktas postoperativt [486].

Patienter med undernäring eller hög risk för undernäring, patienter med tidiga allvarliga postoperativa komplikationer och välnutrierade patienter som inte förväntas komma i gång med eller uppnå sitt energi- och proteinintag bör erbjudas parenteral eller enteral nutrition tidigt i den postoperativa processen [481]. Om patienten minskat med >15 % i kroppsvikt eller om BMI < 18.5 kan enteral nutrition starkt övervägas [487].

Om patienten har steatorré trots optimal substitution med pankreasenzym kan tillskott av fettlösliga vitaminer (A, D, E och K) behövas [488].

Cirka 50–90 % av de patienter som genomgått pankreasresektion relaterad till cancerdiagnos har moderat till avancerad undernäring [475].

Klinisk praxis är att patienter som opererats för pankreascancer får fortsatt nutritionsbehandling genom kontakt med dietist med specialistkompetens till dess att nutritionsproblemen har avklingat.

## 16.4 Nutrition vid icke-operabel pankreascancer

Vid icke-botbar pankreascancer kan cytostatikabehandling ges som livsförlängande behandling. I de fall kirurgisk och/eller onkologisk behandling inte är aktuell erbjuds stödbehandling med målet att ge patienten bästa möjliga omvårdnad så att hen kan ha en god livskvalitet under sin sista tid. Nedsatt nutritionsstatus kan försämra patientens funktionsstatus, livskvalitet och tolerans för palliativ behandling samt ge kortare tid för överlevnad. Patienter med otillräckligt näringsintag bör därför ges nutritionellt stöd och behandling [489].

Se kapitel [17 Palliativ vård och symtomlindrande behandling](#) och [Nationellt vårdprogram palliativ vård](#) för mer information.

## 16.5 Nutrition vid duodenalstent

Ett duodenalstent kan sättas in vid ventrikelretention som orsakats av en malign duodenalobstruktion. Symtomen varierar men det kan vara illamående, kräkningar, buksmärta och minskat eller obefintligt födointag och medföljande vikttnedgång. Ingreppet förbättrar patientens möjligheter att inta mat och dryck. Livsmedelsvalen och matens konsistens kan behöva anpassas [409, 490, 491].

Patienten kan inta vätska några timmar efter ingreppet, när en läkarbedömning utförts. Därefter följer en upptrappning från släta soppor och mjuk mat till mer fast mat. Man bör undvika exempelvis trådiga, svårsmälta och mer kladdiga livsmedel samt skaldelar som kan fastna i stentet. Komplettering kan behövas med kosttillskott och/eller parenteral nutrition beroende på patientens nutritionsstatus, ätförmåga och sjukdomstillstånd. Se även avsnitt [14.2.4 Duodenal obstruktion](#).





## 16.6 Exokrin bukspottkörtelsvikt

Exokrin bukspottkörtelsvikt definieras som en reduktion av exokrin pankreassekretion till en nivå som understiger den som krävs för normal spjälkning och upptag av föda [488]. Vanliga symtom är viktnedgång, diarré och uppblåsthet. Exokrin bukspottkörtelsviktpankreassvikt är vanligt förekommande hos patienter med pankreascancer, oavsett om de genomgått kirurgi eller inte. Hos kirurgiskt behandlade patienter beror exokrin pankreassvikt på förlust av normal pankreasvävnad, minskad vagal och hormonell stimulering av kvarvarande pankreasvävnad och sämre förutsättningar för att blanda pankreassaft och föda i tarmen. Exokrin pankreassvikt förekommer hos 70–100 % av patienterna efter pankreatoduodenektomi och hos 0–42 % efter vänstersidig pankreatektomi [492]. Hos patienter med pankreascancer som inte genomgått kirurgi beror exokrin bukspottkörtelsviktpankreassvikt oftast på obstruktion av pankreasgången som orsakas av tumören. Exokrin pankreassvikt förekommer hos cirka 72 % av patienterna med metastaserande eller lokalt avancerad sjukdom, och risken är störst när tumören sitter i pankreashuvudet [493].

Utan vidare utredning kan man anta att patienter med lokalt avancerad sjukdom har exokrin bukspottkörtelsviktpankreassvikt, liksom patienter som genomgått en pankreatoduodenektomi och patienter med viktnedgång och diarré. Om man misstänker exokrin bukspottkörtelsviktpankreassvikt men behöver objektivt stöd för att ställa diagnosen ger fekal elastas högst tillförlitlighet bland de metoder som är tillgängliga i svensk rutinsjukvård [494, 495]. Fekal elastas har dock relativt låg sensitivitet hos just patienter som genomgått pankreasresektion [496]. Även vid korrekt dos pankreasenzym kan diarré uppträda och är ofta då en operationsrelaterad komplikation beroende på störningar i tarmens motorik. Vid dessa tillfällen kan med fördel loperamid provas efter att korrekt och sedemera doshöjd pankreasenzym givits.

Exokrin bukspottkörtelsvikt behandlas med substitution med pankreasenzym. Rekommenderad startdos är 50–75 000 lipasenheter till huvudmål och 25–50 000 lipasenheter till mindre måltider [481, 492, 494]. Behandlingen är dock individuell och dosen kan behöva titreras i samråd med läkare och dietist. Behandlingseffekten följs genom att kontrollera vikt, nutritionsstatus och avföringsvanor [492]. Vid ofullständig effekt kan dosen enzymsubstitution ökas och effekten kan optimeras genom tillägg av protonpumpshämmare [497].

Behandling med enzymsubstitution har visat signifikant förlängd överlevnad (3,8 månader, (95 % konfidensintervall 1,4–6,2 månader) hos patienter med avancerad pankreascancer i en metaanalys av observationsstudier [493]. En metaanalys begränsad till randomiserade kontrollerade studier har dock inte kunnat påvisa någon effekt på vare sig överlevnad, kroppsvikt eller livskvalitet [498]. Det finns inga randomiserade kontrollerade studier som undersöker långtidseffekt av enzymsubstitution efter pankreasresektion, men enzymsubstitution har förknippats med överlevnadsvinst i en retrospektiv studie [499]. Det behövs alltså ytterligare randomiserade kontrollerade kliniska studier som undersöker nyttan av att rutinemässigt förskriva enzymsubstitution till patienter med avancerad pankreascancer och efter pankreasresektion. Det är dock rimligt att rekommendera enzymsubstitution till alla patienter vid misstanke om exokrin svikt, baserat på den höga prevalensen av exokrin svikt, indikationerna på behandlingsnytta från observationsstudier och den låga biverkningsfrekvensen [494].

## 16.7 Diabetes

Vid typ 2-diabetes ses en ökad risk för pankreascancer, framför allt under det första året efter diabetesdiagnosen [500, 501]. Vid aktiv screening kan diabetes påvisas hos cirka 50–70 % av alla patienter med nydiagnostiserad pankreascancer [502, 503]. I samband med kirurgi är det viktigt att blodsockret är välreglerat eftersom risken för komplikationer annars ökar [504]. Det är vanligt med nyinsjuknande i diabetes efter pankreaskirurgi, och det ses oftare efter vänstersidig resektion än efter pankreatoduodenektomi [504]. Samtidigt kan man efter pankreaskirurgi se en förbättrad glukosmetabolism, framför allt i gruppen med nydebuterad diabetes [502, 505]. Peroperativ information till patienten samt en strukturerad uppföljning av endokrin funktion efter operationen är väsentligt, se kapitel [20 Uppföljning](#).

Vid diabetes sekundärt till pankreascancer, s.k. pankreatogen diabetes eller typ 3c-diabetes, bör målen för glykemisk kontroll (HbA1c) individualiseras beroende på patientens funktionsstatus, nutritionsstatus och prognos. Patienter med god prognos och kurativt syftande behandling bör behandlas mot samma HbA1c-mål som vid övrig diabetes, för att minimera risken för senkomplikationer. Vid valet av diabetesbehandling bör man ta hänsyn till kvarvarande insulinproduktion. Det är viktigt att även ta hänsyn till den förhöjda risken för hypoglykemi som ofta ses vid denna form av diabetes [506, 507].



Det finns begränsad kunskap om och evidens för diabetesbehandling vid pankreascancer i ett palliativt skede, men behandlingen bör inriktas på symtomlindring, dvs. undvika symtom på hyper- eller hypoglykemi [508, 509]. Livsstilsinterventionen anpassas med målsättningen att förebygga eller behandla undernäring och motverka viktnedgång, vilket ofta skiljer sig från traditionella kostråd vid diabetes. Dietistkontakt kan övervägas även i detta skede för hjälp med cancerrelaterad diabetes. Vid behandlingskrävande diabetes i palliativt skede rekommenderas i första hand insulin, eftersom övriga antidiabetika innebär stor risk för biverkningar vid spridd cancersjukdom, men blodsockermålen sätts på en rimlig nivå [509].

## KAPITEL 17

# Palliativ vård och symtomlindrande behandling

**Rekommendationer**

- När det är uppenbart att sjukdomen inte går att bota ska patienten och de närstående tidigt informeras vid ett väl förberett läkarsamtal.
- När palliativ onkologisk behandling pågår och kontakt med palliativt team lämpligen etableras bör förväntade framtida behov av palliativa åtgärder diskuteras.
- Palliativ vård kan ges parallellt med botande intention beroende på patientens vårdbehov

Redan vid diagnos av palliativ bör patienten och de närstående erbjudas kontakt med kurator eller annan psykosocial profession, och med företrädare för palliativ medicin enligt regionala eller lokala riktlinjer. För generella aspekter på palliativ vård hänvisas till [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#).

Patienten och de närstående ska erbjudas samtal med behandlande läkare om sjukdomens förväntade förlopp, redan i nära anslutning till diagnostillfället. Kontaktsjuksköterskan bör närvara vid samtalet. Man bör erbjuda kontakt med kurator eller annan psykosocial profession, och vid behov tidig kontakt med hemsjukvården. Dessutom rekommenderas tidig kontakt med ett palliativt specialistteam [510]. Palliativ vård kan ges parallellt med botande intention beroende på patientens vårdbehov

Vid varje kontakt med vårdteamet ska patienten tillfrågas om smärta, fatigue och övriga nytillkomna eller förvärrade symtom. Dessa ska följas och monitoreras. Det team som ansvarar för vården ska ha väl utarbetade rutiner för att kontakta palliativ specialistkompetens. När palliativ onkologisk behandling är indicerad bör denna bestå så länge nyttan överväger skadan. För att detta ska vara möjligt måste behandlingen monitoreras och utvärderas kontinuerligt (se avsnitt [14.3 Onkologisk behandling i palliativ situation](#)).



## 17.1 Symtomlindring

De vanliga symtomen vid pankreascancer och periampullär cancer är diffusa. Sensibla stimuli från pankreas följer autonoma nervsystemet till centrala nervsystemet, vilket innebär att patienten har svårt att lokalisera sensationen. Smärta, illamående och påverkan av tumörtoxiner ger dessutom alltid en större eller mindre reflektorisk påverkan på psyket med en tendens till depression, passivitet och trötthet [511]. Detta medför att patienten ofta underrapporterar smärta, matleda och illamående. När vårdteamet misstänker underliggande smärta, illamående eller andra symtom är en mer ingående analys påkallad, och därefter många gånger ett behandlingsförsök, även om patienten inte anger någon omfattande symtomintensitet.

## 17.2 Matleda

Kakexi är ett mycket vanligt tillstånd med flera faktorer som bidrar [512]. I ett tidigt skede är det angeläget att informera om orsaken till vikttnedgången, och om möjligt senare lägga ytterligare viktförlust och muskelatrofi som är relaterad till minskat näringsintag [480]. Kontakt med dietist är oftast av stort värde, och bör erbjudas samtliga patienter. Läkaren ansvarar för att analysera kakexins orsak. Om det finns något hinder i mag- och tarmkanalen, ulcus eller kandidos m.m. ska dessa tillstånd om möjligt behandlas. Vid tecken på exokrin pankreassvikt och steatorré ska behandling med pankreatin (Creon) påbörjas. Dosen justeras beroende på effekt och matintag men vanligen behövs 75 000 lipasenheter, dvs. 3 kapslar, vid frukost, lunch och middag och en lägre dos vid varje mellanmål. Dosen är individberoende vilket bör beaktas.

Eventuellt nutritionsstöd (kosttillägg och enteral och parenteral näringstillförsel) ska i palliativt skede successivt reduceras efter patientens metabola tillstånd och potential. Om kroppen tillförs mer protein och fett än vad den anabola potentialen medger får patienten annars ett kväveöverskott med ökad risk för illamående och konfusion.

Kortison kan enligt klinisk erfarenhet öka aptiten. Effekten märks inom några dygn och avtar oftast inom några veckor. Vanligen används betametason 4–6 mg per dag, följt av nedtrappning under en veckas tid till lägsta underhållsdos på 2–4 mg. Behandlingen rekommenderas under max 2 veckor eftersom effekten ofta försvinner. Dosförfarandet kan upprepas längre fram. Hela dosen bör ges på morgonen [513]. Risken för att utveckla biverkningar måste beaktas, och vid diabetes måste monitoreringen ökas och diabetesbehandlingen i många fall förändras.

## 17.3 Fatigue

Trötthet (cancerrelaterad fatigue) är ett mycket vanligt symtom vid pankreas-cancer. Anemi, infektion, depression m.m. ska uteslutas och i förekommande fall behandlas på sedvanligt sätt. Information om sjukdomen och behandlingen ger bättre möjligheter att hantera tröttheten, och fysisk aktivitet utifrån egen förmåga gör ofta att tröttheten minskar [513, 514]. Patienten bör ha möjlighet att snabbt och enkelt få råd om fysisk aktivitet och träning av en fysioterapeut.

En arbetsterapeut kan göra en aktivitetsanalys och ge rekommendationer för hur patienten kan utföra vardagliga aktiviteter på mer energibesparande sätt samt förskriva hjälpmedel vid behov. Kortison kan ibland minska tröttheten enligt klinisk erfarenhet, se avsnitt [17.2 Matleda](#).

## 17.4 Smärta

Smärta innebär vanligen att tumören spridits och påverkar vävnad som är försörjd med nociceptorer. Detta innebär att smärta är ovanlig i sjukdomens tidiga förlopp och så länge metastasering endast engagerar levern. Vid ytterligare progress är diffus visceral smärta i bukens övre del vanlig och ofta underrapporterad. Tidig remiss till ett palliativt team och/eller en smärtspecialist bör övervägas.

Behandling med opioider är ofta indicerad [515, 516]. Metadon är enligt klinisk erfarenhet en effektiv opioid i de fall sedvanliga opioider inte fungerar. Denna behandling bör leda till ett samarbete med en specialiserad palliativ vårdenhet eller smärtklinik, för metadonbehandling förutsätter fortlöpande uppföljning med personal som är van vid behandlingen [517, 518]. Vidare kan coxhämmare vara effektiva [519].

Om gallvägsobstruktion orsakar smärta, vilket dock är relativt ovanligt, kan stentning vara indicerad (se avsnitt [14.2 Endoskopi och avlastning i palliativ situation](#)).

Om laparotomi genomförs, t.ex. när tumören först vid operation visar sig vara icke-resektabel, kan en peroperativ celiakusblockad göras ifall det är sannolikt att tumören kommer att växa över på närliggande organ. En celiakusblockad kan även göras senare i ett palliativt skede, perkutant i röntgengennomlysning, och görs då i samarbete med en specialiserad palliativ vårdenhet eller smärtklinik. Blockaden ger effektiv smärtlindring i flera månader [520]. Med stöd av EUS kan blockaden även utföras dels direkt mot ganglierna



i coeliacusområdet, dels som en bredare blockad kring arteria mesenterica superior [521].

## 17.5 Ikterus, ascites m.m.

För information om handläggning av ikterus, se avsnitt [14.2 Endoskopi och avlastning i palliativ situation](#).

Ascites förekommer inte sällan i sent sjukdomsskede. Diuretika är sällan effektivt och prövas enbart i utvalda fall. Laparocentes utförs i symtomlindrande syfte. Vid återkommande tendens till ascitesproblem bör kvarliggande kateter övervägas [522].

För symtomlindring i övrigt, se [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#).

## KAPITEL 18

# Omvårdnad och rehabilitering

### 18.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken, för att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter att vara delaktig i vården ([SOU 2009:11](#)). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen ([2014:821](#)).

Staten och SKR har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](#).

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister. Patienter bör få skatta sin hälsa (regelbundet och inför besök) för att fånga upp rehabiliteringsbehovet tidigt i sjukdomsförloppet, exempelvis genom instrumentet Hälsoenkätning eller distresstermometer.

### 18.2 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen

Min vårdplan är patientens kunskapsstöd och ett verktyg för delaktighet, trygghet och personcentrering genom vårdprocessen.

Min vårdplan för bukspottkörtelcancer riktar sig till patienter med cancer i bukspottkörtel eller i närliggande vävnader, det så kallade periampullära området. Vissa avsnitt kan även läsas av patienter med Intraduktal papilläer mucinös neoplasi (IPMN) som ska genomgå kirurgisk behandling.





Min vårdplan bukspottkörtelcancer finns digitalt via 1177.se. För patienter som inte har e-legitimation finns den nationella patientinformationen för pappersutskrift på [cancercentrum.se](https://cancercentrum.se).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, behandling, rehabilitering och egenvård.

Efter avslutad behandling ska en sammanfattning av vården göras och det ska finnas tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård och rehabilitering.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdateringar av innehållet i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen.

Det är viktigt att du som vårdpersonal gör ett urval av innehållet i Min vårdplan så att din patient endast får den information som hen är i behov av och önskar, samt de formulär som verksamheten avser att följa upp. Det är en fördel att använda de interaktiva funktionerna som till exempel meddelanden, sidkommentarer och formuläret "Vad är viktigt för mig", för att främja delaktighet och personcentrering

Att patienten har Min vårdplan bör journalföras och sjukvården bör använda de KVÅ-koder som finns för upprättande och revidering av Min vårdplan. Läs mer på sidan Min vårdplan på [cancercentrum.se](https://cancercentrum.se).

## 18.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den 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 i Min vårdplan.

## 18.4 Löpande 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 för att leva ett så bra liv som möjligt. Detta innefattar psykosocialt och nutritionellt stöd, fysisk aktivitet och sexuell habilitering. Se det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#). Behov av rehabiliteringsinsatser ska bedömas vid diagnos och därefter vid upprepade tillfällen under och efter behandling.

### 18.4.1 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. Patientens Min vårdplan ska omfatta cancerrehabilitering. Vissa tillstånd, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Svår sjukdom såsom pankreascancer kan få förödande sociala och ekonomiska konsekvenser, både för patienten och för de närstående. Behovet av psykosocialt stöd i form av samtalsstöd samt behovet av information om samhälleliga rättigheter ska kartläggas och åtgärdas med rehabiliteringsinsatser från professioner med specialkompetens inom rehabiliteringsområdet.

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

### 18.4.2 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 såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.



## KAPITEL 19

# Egenvård

### Rekommendationer

- Patienten ska rekommenderas att avstå från rökning.
- Patienten ska uppmanas att vara uppmärksam på sina alkoholvanor.
- Patienten ska erbjudas stöd till egenvård när det gäller medicinsk hantering, beteendehantering och emotionell hantering.
- Patienten bör erbjudas den nationella Min vårdplan bukspottkörtelcancer som innehåller generella och sjukdomsspecifika egenvårdsråd.

### 19.1 Levnadsvanor

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning.

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling. I bedömningen bör också ingå om stöd att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) samt information om [levnadsvanor i Nationellt kliniskt kunskapsstöd](#).

### 19.2 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [530, 531].

## 19.3 Matvanor

Kontaktsjuksköterska och läkare bör erbjuda rådgivning till patienter för att motverka viktnedgång och ätsvårigheter och tidigt etablera kontakt med dietist. Genom en nationell Min vårdplan får patienterna tillgång till sjukdomsspecifika råd. Rekommendationer om nutrition finns även i det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#). Patienter som behöver individanpassade kostråd bör remitteras till [dietist](#).

## 19.4 Patientförening

Cancerföreningen PALEMA är en ideell intresseförening för personer som har eller har haft cancer i pankreas, lever, gallvägar, magsäck eller matstrupe, inklusive personer med misstänkta förstadier till cancer i något av dessa organ. Föreningen vänder sig även till anhöriga eller närstående samt till personer med yrkesmässig anknytning till dessa sjukdomar. Läs mer på PALEMA:s hemsida: [palema.org](http://palema.org). Kontaktsjuksköterska eller läkare bör informera och rekommendera kontakt med patientföreningen Palema redan vid första möten men även kontinuerligt under vårdprocessen.



## KAPITEL 20

# Uppföljning

### Rekommendationer

- Efter avslutad adjuvant behandling ska alla patienter erbjudas en kontaktsjuksköterska på hemortens kirurgklinik.
- Klinisk uppföljning på en kirurgklinik bör utföras under de första 3–5 åren efter operation och därefter enligt överenskommelse med patienten, se [Tabell 4](#).
- Datortomografi utförs vid misstanke om återfall eller rutinmässigt hos utvalda patienter (som är i skick för förnyad kirurgi) där återfall skulle kunna leda till intervention.
- Patientens eget önskemål måste alltid beaktas vid planering av uppföljning.

## 20.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften: att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller ny primärtumör och att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete. Vid ny primärtumör kan patienten möjligen erbjudas nytt försök till kurativ resektion, men vid metastaser är det i första hand aktuellt med palliativ, systemisk behandling baserat på patientens funktionsstatus. (Se kapitel [15 Behandling av återfall](#)).

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en förnyad behovsbedömning och plan för rehabilitering
- en förnyad behovsbedömning för stöd vid ohälsosamma levnadsvanor
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller, inklusive datum för den första kontrollen, alternativt information om när och hur patienten kommer att få tid till den

- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande, och där även patientens eget ansvar framgår.

## 20.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär att använda validerade bedömningsinstrument och ha en dokumenterad rehabiliteringsplan.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Vad som är målet med rehabiliteringen.
- Har patienten en eller flera ohälsosamma levnadsvanor?
- Finns risk för undernäring eller nedsatt fysisk förmåga?
- Vilken motivation och förmåga har patienten att förändra sina vanor?
- Vilka insatser som planeras och vem som är ansvarig för att insatserna genomförs.
- Vilket ansvar patienten själv har för rehabiliteringen, inklusive egenvårdsråd.
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov.
- När nästa avstämning blir.

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- nutrition
- tillskott av pankreasenzym.

En förnyad bedömning av patientens levnadsvanor (se kapitel [16 Understödjande vård](#)) och eventuellt behov av fortsatt stöd ska utföras.

Om patienten har en eller flera ohälsosamma levnadsvanor ska hen erbjudas stöd enligt lokala rutiner.



## 20.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de uppstår:

- smärta i epigastriet (mellangärdet) som strålar ut till ryggen
- viktnedgång
- diarréer
- sensymtom efter cytostatikabehandling.

## 20.4 Kontroll av återfall

Uppföljning och fortsatt behandling efter resektion är beroende av PAD-svaret, som bör vara klart inom 4 veckor. Det är önskvärt att adjuvant behandling kan starta inom 8 veckor, men senast inom 12 veckor. (Se avsnitt [13.8 Onkologisk behandling vid kurativ intention.](#))

Efter fullföljd behandling med kirurgi plus eventuell onkologisk behandling behandlingen återremitteras patienten till en kirurgklinik på hemorten för fortsatt uppföljning. Det finns inget bevisat samband mellan klinisk uppföljning och ökad livslängd, men tidig upptäckt av återfall kan leda till tidigt insatt palliativ behandling vilket kan öka livslängden [\[535\]](#).

Det finns inga säkra bevis för lämpliga uppföljningsintervall och -längder. Återfall av pankreascancer sker i median efter 11–23 månader [\[362, 363, 365\]](#). Bland patienter som opererats för distal gallgångscancer har 50 % fått återfall efter ett år och cirka 85 % efter tre år [\[536\]](#). Återfall efter operation av duodenalcancer sker något senare i förloppet: i median 36 månader efter kirurgi enligt en multicenterstudie [\[537\]](#). Efter resektion och adjuvant behandling bör patienten erbjudas kliniska kontroller vid en kirurgklinik var 3:e–6:e månad under första året, och sedan ska uppföljningen anpassas individuellt. Dessutom ska patienten erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska för enkel och snabb kontakt mellan kontrollerna.

Patienterna bör följas individuellt i 3–5 år och ska därefter remitteras aktivt till primärvården för fortsatt stöd och eventuell uppföljning av symtom.

Det finns ingen tydlig evidens för uppföljning med rutinmässiga DT-kontroller, men data från en metaanalys tyder på förlängd överlevnad vid rutinmässig DT-screening, vilket anses bero på tidigare insatt palliativ cytostatikabehandling. DT-undersökning rekommenderas vid misstanke om återfall [\[535\]](#).

Det är viktigt att patienterna alltid vet vart de ska vända sig vid problem och att de fortfarande kan vända sig till kontaktsjuksköterskan vid behov.

Det finns inget vetenskapligt stöd för att rutinmässigt följa tumörmarkörer hos alla patienter. Hos patienter med ett sant förhöjt CA 19-9-värde kan en postoperativ stegring i värdet indikera återfall, och man bör i så fall initiera en radiologisk utredning.

## 20.5 Förslag till uppföljningsintervall

Ett första återbesök sker i regel omkring en månad postoperativt vid svar på PAD. Om adjuvant behandling startas efter genomförd kirurgi kan kontroller göras på en onkologisk eller kirurgisk klinik beroende på regionala beslut, förslagsvis var 3:e månad under första året och sedan var 6:e månad i upp till 2 år. Efter 2 år anpassas kontrollerna efter patientens behov och önskemål.

**Tabell 4. Förslag till uppföljningsintervall efter kirurgi**

Intervall efter kirurgi	Klinisk kontroll	CT torax-buk	CA 19-9 HbA1c	Ny behovs-bedömning för rehabilitering, nutritionsbedömning och levnadsvanor
3 månader	X			
6 månader	X	X	X	X
9 månader	X			
12 månader	X	X	X	X
18 månader	X	X	X	X
24 månader	X	X	X	X
År 3–5	Anpassas efter individens behov			
Senast år 5	Avslutande kontroll och samtal			

## 20.6 Ansvar

Efter genomförd behandling (kirurgi och eventuell adjuvant behandling) ska patienten följas vid en kirurgklinik på sin hemort, där en kontaktsjuksköterska ansvarar för behovsbedömningen. Ansvaret för sjukskrivningar och receptförskrivning ligger på ansvarig kirurgklinik på hemortssjukhuset. Patienten ska vara informerad om att detta ansvar faller på kirurgkliniken.





Efter 3–5 år remitteras patienten aktivt till primärvården via remiss och aktiv överlämning. Det ska då framgå vilken behandling patienten fått och vilka symtom man bör vara uppmärksam på i primärvården. Ansvar för receptförskrivning och sjukskrivning faller då på primärvården.

## 20.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling, inklusive livslånga behov, risker och egenvårdsråd.

I det avslutande samtalet bör patienten uppmärksammas på möjliga symtom på återfall (smärta, viktnedgång och försämrat sockerläge), utveckling av exokrin svikt och diabetes. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov primärvård eller annan instans.

## 20.8 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning

När uppföljningen är avslutad ska primärvården följa patienten under resten av hens liv för att se om det finns några rehabiliteringsbehov eller symtom på seneffekter. Primärvården ska följa:

- behov av enzymsubstitution för att undvika malabsorption
- eventuell diabetessjukdom.

Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att man tagit kontakt med patienten.

## KAPITEL 21

# Nivåstrukturering

På [Cancercentrums webbplats](#) finns dokument med information om nationell nivåstrukturering. För kurativt syftande behandling rekommenderas en regional nivåstrukturering till högst sex regionkliner.

Det finns flera anledningar till ovan beslut. Pankreaskirurgi är tekniskt krävande och associerad med en betydande postoperativ sjuklighet med därtill behäftad dödlighet. Amerikanska och europeiska registerstudier från de senaste åren talar också för att högre volymer i verksamheten kan förbättra resultaten när det gäller dödlighet men även långtidsöverlevnad. Centrum med fler ingrepp har därmed lägre postoperativ dödlighet [538-545] och bättre långtidsöverlevnad [546, 547] än institutioner med färre ingrepp per år.

En viktig faktor är den individuella kirurgens erfarenhet och tekniska mängdträning, och flera studier framhåller detta som en dominerande faktor [548-550]. Data tyder på att det krävs cirka 60 ingrepp för att uppnå expertis, men kirurgens resultat fortsätter att förbättras under karriären [551]. Även den perioperativa handläggningen är en viktig förklaring till bättre resultat; centrum med högre volym tycks intervensera mer aktivt mot postoperativa komplikationer, vilket ger lägre dödlighet [552, 553].

Det finns även andra mer svårvärderade faktorer som också påverkar resultaten [554-556]. Utvecklingen går mot bättre utfall med högre volymer, och genom att kategorisera dessa volymer har man använt begreppet högvolymscentrum i olika studier. I exempelvis Nederländerna ska ett sådant centrum utföra mer än 20 resektioner per år [541, 544]. Det är i dag oklart vilken volym per år som ska rekommenderas, dvs. var kurvan planar ut och större volymer inte ger ytterligare vinster i dödlighet eller långtidsöverlevnad. Ett upptagningsområde med 2–4 miljoner invånare skulle innebära åtminstone 50 pankreasingrepp per år baserat på incidensen pankreascancer i Sverige med cirka 1 500 fall per år, varav cirka 20 % är resektabla. Det ger 300 ingrepp per 10 miljoner invånare eller cirka 30 stycken per 1 miljon. Ytterligare ingrepp görs för annan periampullär cancer och premaligna ingrepp vilket brukar dubbla volymen av pankreasoperationer. Således förefaller samtliga sjukvårdsregioner i Sverige ha underlag som motiverar pankreaskirurgi.



Volym ska dock inte ses som en formell indikator på kvalitet utan snarare som en strukturell egenskap. Med detta avses urvalet av patienter, den preoperativa tumörstagingen (och senare patologisk analys), det kirurgiska teamets kompetens och det multidisciplinära postoperativa omhändertagandet inom bland annat intensivvård, interventionell radiologi och endoskopi, dvs. hela sjukhusets samlade erfarenhet och kompetens [557].

En utvärdering av en rikstäckande centralisering av pankreatoduodenektomier i Nederländerna har påvisat minskad sjukhusdödlighet, som sannolikt kan minska ytterligare genom denna process [558]. Konsekvensen har blivit att flera länder arbetar för att skapa "centres of excellence" med ett upptagningsområde med 2–4 miljoner invånare, där navet i verksamheten är en MDK [544, 559, 560].

Förmodligen krävs ännu större upptagningsområden för tumörer som exempelvis är gränsresektabla eller för lokalavancerad cancer, där kärl- eller multiorganresektioner kan vara indicerade.

Majoriteten av patienterna befinner sig dock i en palliativ situation där närhet till vård, omsorg och närstående är centralt såsom tillgång palliativ vård och cancerhabilitering, vilket är viktigt att notera.

## KAPITEL 22

# Uppföljning av cancervården

## 22.1 Nationella kvalitetsregistret för tumörer i pankreas och periampullärt

Nationella kvalitetsregistret för tumörer i pankreas och periampullärt startade runt årsskiftet 2009/2010. Huvudman är Region Östergötland och registret är knutet till RCC Sydöst, med säte i Linköping. Registret har certifieringsnivå 2. Det är uppbyggt på INCA-plattformen och består i nuläget av sex olika formulär (A–G). Alla dessa har sedan starten reviderats för öka användbarheten och möta utvecklingen och förändringarna inom sjukvården. Täckningsgraden har successivt förbättrats och sedan 2014 är den runt 95 %.

Syftet är att registret ska vara ett stöd för den enskilda klinikerns bedömningar av patientgruppen. Det ska fungera som ett stöd för lokalt förbättringsarbete och beskriva utvecklingen när det gäller utredning, behandling och behandlingskomplikationer för den aktuella tumörgruppen. Registret ska skapa en nationellt enhetlig bedömning och handläggning av patienter med tumör i pankreas eller periampullärt.

Målsättningen är att vara rikstäckande och att alla patienter med malignitetsmisstänkt tumör i pankreas eller i det periampullära området ska registreras. En annan målsättning är att alla patienter ska ha möjlighet att bedömas av ett multidisciplinärt team inom ramen för en MDK. All pankreaskirurgi där malignitetsmisstanke finns ska registreras, liksom komplikationer, överlevnad och livskvalitet före och efter behandling. En hög täckningsgrad och god validitet av registerdata ska också kunna ligga till grund för forskning.

De patienter som inte kommer att genomgå kirurgi, dvs. huvuddelen, registreras endast på formulär A (anmälan) och på formulär G (onkologiformulär) för sin palliativa vård. Formulär A utgör även canceranmälan för dessa patienter. Flera viktiga ledtider i vårdkedjan registreras enligt det standardiserade vårdförloppet. Registret skapades framför allt som ett kirurgiskt register, men 2013 tillkom G-formuläret för onkologisk



behandling med både palliativ och kurativ inriktning. Detta formulär reviderades 2020 och innefattar nu också registrering av återfall.

Sedan hösten 2016 finns en ”Koll på läget”-flik på registrets INCA-startsida där vissa data redovisas online, och sedan 2017 presenteras utvalda data publikt på ”Vården i siffror” och 1177. Livskvalitetsdata läggs för närvarande inte in. Det registreras dock huruvida opererade patienter har fyllt i livskvalitetsformulär för att man i efterhand ska kunna samla in dessa data. Två valideringar av registrets data har utförts, 2017 och 2021 vilka visar att data är robusta och tillförlitliga. I nuläget (2023) finns 24 aktivt pågående projekt och under 2018–2023 kom också 20 publikationer med data från registret.

Patienter som avlidit bör registreras i [Svenska palliativregistret](#).

## 22.2 Uppföljning av patientrapporterade mått

I nationella kvalitetsregistret för tumörer i pankreas och periampullärt registreras sedan 2022 patientrapporterade relaterade utfallsmått (PROM) pre- och postoperativt. För detta ändamål används PACADI [561] vilken är specifikt utformad för pankreaspatienter och använder åtta pankreascancer-specifika patientderiverade dimensioner. PACADI har validerats av styrgruppen för det nationella kvalitetsregistret [562]. Resultaten presenteras årligen i registrets årsrapport.

## 22.3 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 cancerregistret (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.

För de tillstånd som beskrivs i detta vårdprogram ingår inte följande diagnoser i kvalitetsregistret: icke resekerad neuroendokrin pankreascancer och icke

resekerade premaligna förändringar typ IPMN. För icke resekerad neuroendokrin pankreascancer behöver en separat anmälan (A-anmälan) till cancerregistret upprättas [elektroniskt via CanINCA](#) eller på en [blankett](#).

Från och med 2024 behöver kliniker inte längre göra en canceranmälan för premaligna förändringar av typen IPMN. För dessa tumörer är det bara diagnostiserande patologienhet som gör anmälan. För att patologienhetens anmälan ska bli komplett krävs att remissen till patologienheten innehåller adekvata uppgifter, till exempel tydlig angivelse av tumörens anatomiska lokal och eventuellt sida.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](#).



## KAPITEL 23

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

**Rekommendation**

Följsamhet till det nationella vårdprogrammet och data från det nationella registret leder till att vården har förutsättningar för att vara kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik samt ges i rimlig tid. (+)

Det nationella vårdprogrammet följer de [kvalitetsindikatorer](#) som stödjer kvalitetsjämförelser, säkerhets- och förbättringsarbete samt forskning och utveckling. De utformades i Socialstyrelsens och SKR:s Info-VU-projekt. Kvalitetsindikatorerna kan mätas med strukturemått som reflekterar förutsättningarna för hälso- och sjukvården, med processmått som återger vad som görs i vården, och med resultatmått som speglar vårdens effekter på hälsa och välbefinnande. Se även [Socialstyrelsens Handbok för utveckling av indikatorer](#). Resultatmått har potential att mäta nyttan med sjukvårdens insatser.

Det nationella kvalitetsregistret för pancreas och periampullär cancer samlar information om överlevnad och dödlighet, multidisciplinär bedömning, täckningsgrad, ledtider (tid från remiss till första besök på specialistmottagning, tid från diagnostisk åtgärd till besked om diagnos och tid från behandlingsbeslut till behandlingsåtgärd), åtgärder, komplikationer vid åtgärd, skattning av smärta och smärtstillning och tillgång till kontaktsjuksköterska. Det [nationella palliativregistret](#) registrerar palliativ vård.

Se även [Styrdokument för nationella vårdprogram](#), information om Nationella riktlinjer från Socialstyrelsen, och [Försäkringsmedicinskt beslutsstöd från Socialstyrelsen](#).

Med det nationella vårdprogrammet som bas, och med tillgång till data från det nationella registret, kommer man att kunna analysera flera kvalitetsindikatorer som är specifika för tumörer i pankreas och det periampullära området. Kvalitetsindikatorer och målnivåer är framtagna för att ge en så bred bild

av vården som möjligt, baserat på möjligheterna att ta fram bedömbara mått. Målnivåerna mäts via nationella kvalitetsregistret och presenteras årligen i dess årsrapport. Till dessa räknas andelen patienter som får en helhetsbedömning på multidisciplinär rond och andelen som erbjuds kontaktsjuksköterska. Vidare mäts resultat för både kirurgisk och onkologisk behandling och tillgänglighet.

Kvalitetsindikatorer:

- kvalitetsregistrets täckningsgrad är minst 95 %
- minst 90 % av patienterna har en kontaktsjuksköterska
- minst 90 % av patienterna behandlas utifrån beslut vid en MDK
- minst 90 % av patienterna har högst två veckors väntan från remissmottagande till behandlingsbeslut
- dödligheten inom 90 dagar är mindre än 5 % efter kurativt syftande operation
- adjuvant cytostatika ges till minst 70 % av patienterna som uppfyller inklusionskriterierna i adjuvantstudier
- minst 80 % av patienterna som uppfyller inklusionskriterierna deltar i pågående studier.





## KAPITEL 24

## Referenser

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol.* 2010;49(5):725-36.
2. Nordcan, Association of the Nordic Cancer Registries [Available from: <https://nordcan.iarc.fr/en>.
3. Carioli G, Malvezzi M, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2021 with focus on pancreatic and female lung cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(4):478-87.
4. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(3):792-800.
5. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature.* 2010;467(7319):1114-7.
6. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(4):535-45.
7. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(3):519-23.
8. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005;92(11):2076-83.
9. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol.* 2014;25(10):2065-72.
10. Naudin S, Li K, Jaouen T, Assi N, Kyrø C, Tjønneland A, et al. Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer.* 2018;143(4):801-12.
11. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1433-7.
12. Raimondi S, Maisonneuve P, Lohr JM, Lowenfels AB. Early onset pancreatic cancer: evidence of a major role for smoking and genetic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(9):1894-7.

13. Barone E, Corrado A, Gemignani F, Landi S. Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. *Arch Toxicol*. 2016;90(11):2617-42.
14. Haas SL, Ye W, Lohr JM. Alcohol consumption and digestive tract cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(5):457-67.
15. IARC 2020. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020 [2021-02-04]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>.
16. Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Pfeiffer RM, Park Y, Freedman DM, et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(8):1305-14.
17. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, Lacroix A, McWilliams RR, Steplowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer*. 2010;127(6):1421-8.
18. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Lohr JM, Neoptolemos J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology*. 2015;15(1):8-18.
19. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor 2018 [2021-02-04]. Available from: : <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/levnadsvanor/>.
20. SMFG. Genetik, S. F. f. M. (2012, 2012-11-23). "Utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftlig ökad risk för tumörsjukdom - Pankreascancer." Retrieved 2017-01-05, 2017. 2012.
21. Hemminki K, Li X. Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer*. 2003;103(4):525-30.
22. Pittman ME, Brosens LA, Wood LD. Genetic Syndromes with Pancreatic Manifestations. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(4):705-15.
23. Del Chiaro M, Zerbi A, Falconi M, Bertacca L, Polese M, Sartori N, et al. Cancer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology*. 2007;7(5-6):459-69.
24. Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, Klein AP. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):119-26.
25. Capurso G, Signoretti M, Valente R, Arnelo U, Lohr M, Poley JW, et al. Methods and outcomes of screening for pancreatic adenocarcinoma in high-risk individuals. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(9):833-42.
26. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996;14(2):141-5.

27. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Jr., Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(6):442-6.
28. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):349-58.
29. Ying L, Lin X, Xie ZL, Hu YP, Tang KF, Shi KQ. Clinical utility of endoscopic ultrasound elastography for identification of malignant pancreatic masses: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(9):1434-43.
30. Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, Pozzi Mucelli R, Gustafsson P, Hansson J, et al. Short-term Results of a Magnetic Resonance Imaging-Based Swedish Screening Program for Individuals at Risk for Pancreatic Cancer. *JAMA Surg.* 2015;150(6):512-8.
31. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut.* 2016;65(2):305-12.
32. Klapman J, Malafa MP. Early detection of pancreatic cancer: why, who, and how to screen. *Cancer Control.* 2008;15(4):280-7.
33. Wada K, Takaori K, Traverso LW. Screening for Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am.* 2015;95(5):1041-52.
34. Chen F, Childs EJ, Mocci E, Bracci P, Gallinger S, Li D, et al. Analysis of Heritability and Genetic Architecture of Pancreatic Cancer: A PanC4 Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(7):1238-45.
35. Stadler ZK, Maio A, Chakravarty D, Kemel Y, Sheehan M, Salo-Mullen E, et al. Therapeutic Implications of Germline Testing in Patients With Advanced Cancers. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2698-709.
36. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, Chak A, Syngal S, Farrell JJ, et al. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3257-66.
37. Olakowski M, Buldak Ł. Current status of inherited pancreatic cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2022;20(1):26.
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic 2022 [Version 2.2022 — March 9, 2022:[Available from: <https://www.nccn.org>.
39. Wagner A, Aretz S, Auranen A, Bruno MJ, Cavestro GM, Crosbie EJ, et al. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *Journal of clinical medicine.* 2021;10(3).
40. Wang Y, Cuggia A, Chen YI, Parent J, Stanek A, Denroche RE, et al. Is Biannual Surveillance for Pancreatic Cancer Sufficient in Individuals With Genetic Syndromes or Familial Pancreatic Cancer? *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(6):663-73.e12.

41. Klatte DCF, Boeckstijn B, Wasser M, Feshtali Shahbazi S, Ibrahim IS, Mieog JSD, et al. Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline CDKN2A Pathogenic Variant: Yield and Outcomes of a 20-Year Prospective Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3267-77.
42. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-62; quiz 63.
43. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(3):252-61.
44. Ru N, Wu SY, Wang L, Zhu JH, Xu XN, Guo JY, et al. SPINK1 mutations and risk of pancreatic cancer in a Chinese cohort. *Pancreatology*. 2021;21(5):848-53.
45. Muller N, Sarantis I, Rouanet M, de Mestier L, Halloran C, Greenhalf W, et al. Natural history of SPINK1 germline mutation related-pancreatitis. *EBioMedicine*. 2019;48:581-91.
46. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, Larson K, Rosenthal ET, Singh NA, et al. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14(4):433-40.
47. Astiazaran-Symonds E, Kim J, Haley JS, Kim SY, Rao HS, Genetics Center R, et al. A Genome-First Approach to Estimate Prevalence of Germline Pathogenic Variants and Risk of Pancreatic Cancer in Select Cancer Susceptibility Genes. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13).
48. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020;69(1):7-17.
49. Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, Das A, Wallace MB. Diagnostic Yield From Screening Asymptomatic Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):41-53.
50. Overbeek KA, Levink IJM, Koopmann BDM, Harinck F, Konings I, Ausems M, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut*. 2022;71(6):1152-60.
51. Rulyak SJ, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Brentnall TA. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1292-9.
52. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(9):806-11.
53. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):138-45.

54. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology*. 2002;223(2):547-53.
55. Belyaev O, Seelig MH, Muller CA, Tannapfel A, Schmidt WE, Uhl W. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3):284-94.
56. Del Chiaro M, Beckman R, Ateeb Z, Orsini N, Rezaee N, Manos L, et al. Main Duct Dilatation Is the Best Predictor of High-grade Dysplasia or Invasion in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg*. 2020;6:1118-24.
57. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804.
58. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738-53.
59. Pergolini I, Sahora K, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Wolpin BM, Mucci LA, et al. Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1284-94.e1.
60. Capurso G, Crippa S, Vanella G, Traini M, Zerboni G, Zaccari P, et al. Factors Associated With the Risk of Progression of Low-Risk Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *JAMA network open*. 2020;3(11):e2022933.
61. Regionala cancercentrum i samverkan. Kvalitetsregister för tumörer i pankreas och periampullärt Årsrapport 2019 2020 [2023-10-10]. Available from: <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/bukspottkorte l/kvalitetsregister/pankreascancerarsrapport2019.pdf>.
62. Tamburrino D, Cortesi P, Facchetti R, de Pretis N, Pérez-Cuadrado-Robles E, Uribarri-Gonzalez L, et al. Real-world costs and dynamics of surveillance in patients who underwent surgery for low-risk branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Eur J Surg Oncol*. 2023;49(1):137-41.
63. Kang HJ, Lee JM, Joo I, Hur BY, Jeon JH, Jang JY, et al. Assessment of Malignant Potential in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Comparison between Multidetector CT and MR Imaging with MR Cholangiopancreatography. *Radiology*. 2016;279(1):128-39.
64. McCarty T, Rustagi T. Endoscopic ultrasound-guided through-the-needle microforceps biopsy improves diagnostic yield for pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2020;8(10):E1280-e90.
65. Facciorusso A, Kovacevic B, Yang D, Vilas-Boas F, Martínez-Moreno B, Stigliano S, et al. Predictors of adverse events after endoscopic ultrasound-guided through-the-needle biopsy of pancreatic cysts: a recursive partitioning analysis. *Endoscopy*. 2022;54(12):1158-68.

66. Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2013;13(1):48-57.
67. Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2010;55(10):2756-66.
68. Levy A, Popovici T, Bories PN. Tumor markers in pancreatic cystic fluids for diagnosis of malignant cysts. *Int J Biol Markers*. 2017;32(3):e291-e6.
69. Oh SH, Lee JK, Lee KT, Lee KH, Woo YS, Noh DH. The Combination of Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen, Cytology and Viscosity Increases the Diagnostic Accuracy of Mucinous Pancreatic Cysts. *Gut Liver*. 2017;11(2):283-9.
70. Nagashio Y, Hijioka S, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Bhatia V, et al. Combination of cyst fluid CEA and CA 125 is an accurate diagnostic tool for differentiating mucinous cystic neoplasms from intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreatology*. 2014;14(6):503-9.
71. Faias S, Pereira L, Roque R, Chaves P, Torres J, Cravo M, Pereira AD. Excellent Accuracy of Glucose Level in Cystic Fluid for Diagnosis of Pancreatic Mucinous Cysts. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):2071-8.
72. Zikos T, Pham K, Bowen R, Chen AM, Banerjee S, Friedland S, et al. Cyst Fluid Glucose is Rapidly Feasible and Accurate in Diagnosing Mucinous Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):909-14.
73. Smith ZL, Satyavada S, Simons-Linares R, Mok SRS, Martinez Moreno B, Aparicio JR, Chahal P. Intracystic Glucose and Carcinoembryonic Antigen in Differentiating Histologically Confirmed Pancreatic Mucinous Neoplastic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(3):478-85.
74. Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):1-9.
75. Schmitz D, Kazdal D, Allgäuer M, Trunk M, Vornhusen S, Nahm AM, et al. KRAS/GNAS-testing by highly sensitive deep targeted next generation sequencing improves the endoscopic ultrasound-guided workup of suspected mucinous neoplasms of the pancreas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021;60(7):489-97.
76. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut*. 2018;67(12):2131-41.
77. Shirakami Y, Iwashita T, Uemura S, Imai H, Murase K, Shimizu M. Micro-RNA Analysis of Pancreatic Cyst Fluid for Diagnosing Malignant Transformation of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm by Comparing Intraductal Papillary Mucinous Adenoma and Carcinoma. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(11).



78. Cao Z, Maupin K, Curnutte B, Fallon B, Feasley CL, Brouhard E, et al. Specific glycoforms of MUC5AC and endorepellin accurately distinguish mucinous from nonmucinous pancreatic cysts. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12(10):2724-34.
79. Arnelo U, Siiki A, Swahn F, Segersvärd R, Enochsson L, del Chiaro M, et al. Single-operator pancreatoscopy is helpful in the evaluation of suspected intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN). *Pancreatology*. 2014;14(6):510-4.
80. Hackert T, Fritz S, Klaus M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Main-duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: High Cancer Risk in Duct Diameter of 5 to 9 mm. *Ann Surg*. 2015;262(5):875-80; discussion 80-1.
81. Del Chiaro M, Atee Z, Hansson MR, Rangelova E, Segersvard R, Kartalis N, et al. Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):1120-6.
82. Sawai Y, Yamao K, Bhatia V, Chiba T, Mizuno N, Sawaki A, et al. Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy*. 2010;42(12):1077-84.
83. Marchegiani G, Andrianello S, Pollini T, Caravati A, Biancotto M, Secchettin E, et al. "Trivial" Cysts Redefine the Risk of Cancer in Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Potential Target for Follow-Up Discontinuation? *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1678-84.
84. Marchegiani G, Pollini T, Burelli A, Han Y, Jung HS, Kwon W, et al. Surveillance for Presumed BD-IPMN of the Pancreas: Stability, Size, and Age Identify Targets for Discontinuation. *Gastroenterology*. 2023;165(4):1016-24.e5.
85. Donovan EC, Prakash LR, Chiang YJ, Bruno ML, Maxwell JE, Ikoma N, et al. Incidence of Postoperative Complications Following Pancreatectomy for Pancreatic Cystic Lesions or Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2023;27(2):319-27.
86. Marinelli V, Secchettin E, Andrianello S, Moretti C, Donvito S, Marchegiani G, et al. Psychological distress in patients under surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: The "Sword of Damocles" effect calls for an integrated medical and psychological approach a prospective analysis. *Pancreatology*. 2020;20(3):505-10.
87. Overbeek KA, Koopmann BDM, Levink IJM, Tacelli M, Erler NS, Arcidiacono PG, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms in High-Risk Individuals: Incidence, Growth Rate, and Malignancy Risk. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023.
88. Marchegiani G, Pollini T, Andrianello S, Tomasoni G, Biancotto M, Javed AA, et al. Progression vs Cyst Stability of Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms After Observation and Surgery. *JAMA Surg*. 2021;156(7):654-61.

89. Matthaei H, Norris AL, Tsiatis AC, Olin K, Hong SM, dal Molin M, et al. Clinicopathological characteristics and molecular analyses of multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg.* 2012;255(2):326-33.
90. Bhardwaj N, Dennison AR, Maddern GJ, Garcea G. Management implications of resection margin histology in patients undergoing resection for IPMN: A meta-analysis. *Pancreatology.* 2016;16(3):309-17.
91. Correa-Gallego C, Miyasaka Y, Hozaka Y, Nishino H, Kawamoto M, Vieira DL, et al. Surveillance after resection of non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN). A systematic review. *Pancreatology.* 2023;23(3):258-65.
92. Pea A, Yu J, Rezaee N, Luchini C, He J, Dal Molin M, et al. Targeted DNA Sequencing Reveals Patterns of Local Progression in the Pancreatic Remnant Following Resection of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas. *Ann Surg.* 2016.
93. Ciprani D, Weniger M, Qadan M, Hank T, Horick NK, Harrison JM, et al. Risk of malignancy in small pancreatic cysts decreases over time. *Pancreatology.* 2020;20(6):1213-7.
94. Ansari D, Bauden M, Bergström S, Rylance R, Marko-Varga G, Andersson R. Relationship between tumour size and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2017;104(5):600-7.
95. Keane MG, Horsfall L, Rait G, Pereira SP. A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005720.
96. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2020;395(10242):2008-20.
97. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(4):298-306.
98. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, Kinoshita T. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas.* 2004;28(2):160-5.
99. Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U, Mortensen FV. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology.* 2018;154(6):1729-36.
100. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes.* 2017;66(5):1103-10.
101. Bures J, Kohoutova D, Skrha J, Bunganic B, Ngo O, Suchanek S, et al. Diabetes Mellitus in Pancreatic Cancer: A Distinct Approach to Older Subjects with New-Onset Diabetes Mellitus. *Cancers (Basel).* 2023;15(14).
102. Iodice S, Gandini S, Lohr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):781-8.



103. Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015;18(4):197-200.
104. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7864-77.
105. Kinney T. Evidence-based imaging of pancreatic malignancies. *Surg Clin North Am*. 2010;90(2):235-49.
106. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(4):343-57.
107. Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, Arya S. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB (Oxford)*. 2012;14(10):658-68.
108. Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1301-8.
109. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2047-60.
110. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Multimodality imaging of pancreatic cancer-computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Cancer J*. 2012;18(6):511-22.
111. Kim JH, Park SH, Yu ES, Kim MH, Kim J, Byun JH, et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology*. 2010;257(1):87-96.
112. National comprehensive cancer network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma version 1.2020 2020 [Cited 2020-09-11]. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf).
113. Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Bammer R, Jeffrey RB, Jr. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs. *Radiology*. 2002;224(3):764-8.
114. Ichikawa T, Sou H, Araki T, Arbab AS, Yoshikawa T, Ishigame K, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology*. 2001;221(1):107-16.
115. Fattahi R, Balci NC, Perman WH, Hsueh EC, Alkaade S, Havlioglu N, Burton FR. Pancreatic diffusion-weighted imaging (DWI): comparison between mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC), and normal pancreas. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(2):350-6.
116. Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, Permert J, Albiin N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. *Eur Radiol*. 2009;19(8):1981-90.
117. Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA, Christensen JA, Harmsen WS, Crownhart BS, Chari ST. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(4):897-903.
118. Yasuda I, Iwashita T, Doi S, Nakashima M, Moriwaki H. Role of EUS in the early detection of small pancreatic cancer. *Dig Endosc*. 2011;23 Suppl 1:22-5.

119. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: A meta-analysis and systematic review. *Pancreas*. 2013;42(1):20-6.
120. Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, Caletti G. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(7):629-34 e1-2.
121. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(29):4808-17.
122. Kato K, Nihashi T, Ikeda M, Abe S, Iwano S, Itoh S, et al. Limited efficacy of (18)F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(6):417-21.
123. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(2):187-210.
124. Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, Lam V, Yuen L, Janssen A, Pleass H. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*. 2017;92:17-23.
125. Alabousi M, McInnes MD, Salameh JP, Satkunasingham J, Kagoma YK, Ruo L, et al. MRI vs. CT for the Detection of Liver Metastases in Patients With Pancreatic Carcinoma: A Comparative Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-Analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2021;53(1):38-48.
126. Hong SB, Choi SH, Kim KW, Kim SY, Kim JH, Kim S, Lee NK. Meta-analysis of MRI for the diagnosis of liver metastasis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(6):1737-44.
127. Jhaveri KS, Babaei Jandaghi A, Thippavong S, Espin-Garcia O, Dodd A, Hutchinson S, et al. Can preoperative liver MRI with gadoteric acid help reduce open-close laparotomies for curative intent pancreatic cancer surgery? *Cancer Imaging*. 2021;21(1):45.
128. Kim HJ, Park MS, Lee JY, Han K, Chung YE, Choi JY, et al. Incremental Role of Pancreatic Magnetic Resonance Imaging after Staging Computed Tomography to Evaluate Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2019;51(1):24-33.
129. Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, Mabrut JY, Sauvanet A, Zins M, et al. Routine MRI With DWI Sequences to Detect Liver Metastases in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Ductal Carcinoma and Normal Liver CT: A Prospective Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(5):W217-w25.

130. Gassert FG, Ziegelmayer S, Luitjens J, Gassert FT, Tollens F, Rink J, et al. Additional MRI for initial M-staging in pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Eur Radiol.* 2022;32(4):2448-56.
131. Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2009;250(6):957-63.
132. Lee JW, O JH, Choi M, Choi JY. Impact of F-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT and PET/MRI on Initial Staging and Changes in Management of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(11).
133. Japanese Pancreas Society. Classification of Pancreatic Carcinoma 4th English Edition. Tokyo: Kanehara&Co.,Ltd.; 2017.
134. Granata V, Fusco R, Venanzio Setola S, Sassaroli C, De Franciscis S, Delrio P, et al. Radiological assessment of peritoneal carcinomatosis: a primer for resident. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(8):2875-90.
135. Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier PA. Management of an incidentally discovered pulmonary nodule. *Eur Radiol.* 2007;17(2):449-66.
136. Nordback I, Saaristo R, Piironen A, Sand J. Chest computed tomography in the staging of pancreatic and periampullary carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(1):81-6.
137. Liu KH, Hung CY, Hsueh SW, Chang PH, Chen YY, Lu CH, et al. Lung Metastases in Patients with Stage IV Pancreatic Cancer: Prevalence, Risk Factors, and Survival Impact. *Journal of clinical medicine.* 2019;8(9).
138. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, Stoker J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(4):438-45.
139. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Pancreatic adenocarcinoma, NCCN guidelines [2021-02-04]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site).
140. Pandé R, Hodson J, Murray A, Marcon F, Kalisvaart M, Marudanayagam R, et al. Evaluation of the clinical and economic impact of delays to surgery in patients with periampullary cancer. *BJS open.* 2019;3(4):476-84.
141. Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, Kartalis N, Andrén-Sandberg Å, Blomberg J, et al. Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016;103(3):267-75.
142. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology

- and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014;270(1):248-60.
143. Brook OR, Brook A, Vollmer CM, Kent TS, Sanchez N, Pedrosa I. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer: potential effect on staging and surgical planning. *Radiology*. 2015;274(2):464-72.
  144. Hodnett R, MacCormick A, Ibrahim R, Miles G, Puckett M, Aroori S. Use of a standardized reporting template: can we improve report quality in pancreatic and peri-ampullary malignancy? *ANZ J Surg*. 2022;92(1-2):109-13.
  145. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK ;: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
  146. Prenzel KL, Holscher AH, Vallbohmer D, Drebber U, Gutschow CA, Monig SP, Stippel DL. Lymph node size and metastatic infiltration in adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(10):993-6.
  147. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters PW. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1751-6.
  148. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7(4):e1000267.
  149. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1035-46.
  150. Nakayama Y, Yamashita Y, Kadota M, Takahashi M, Kanemitsu K, Hiraoka T, et al. Vascular encasement by pancreatic cancer: correlation of CT findings with surgical and pathologic results. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25(3):337-42.
  151. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kolblinger C, Kulinna-Cosentini C, Puespoek A, Gotzinger P. Pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2007;17(3):638-49.
  152. Mazzeo S, Cappelli C, Caramella D, Del Chiaro M, Campani D, Pollina L, et al. Evaluation of vascular infiltration in resected patients for pancreatic cancer: comparison among multidetector CT, intraoperative findings and histopathology. *Abdom Imaging*. 2007;32(6):737-42.
  153. Springett GM, Hoffs SE. Borderline resectable pancreatic cancer: on the edge of survival. *Cancer Control*. 2008;15(4):295-307.
  154. Valls C, Andia E, Sanchez A, Fabregat J, Pozuelo O, Quintero JC, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(4):821-6.
  155. Mazzeo S, Cappelli C, Battaglia V, Caramella D, Caproni G, Pontillo Contillo B, et al. Multidetector CT in the evaluation of retroperitoneal fat tissue infiltration in ductal adenocarcinoma of the pancreatic head:

- correlation with histopathological findings. *Abdom Imaging*. 2010;35(4):465-70.
156. Wellner UF, Krauss T, Csanadi A, Lapshyn H, Bolm L, Timme S, et al. Mesopancreatic Stromal Clearance Defines Curative Resection of Pancreatic Head Cancer and Can Be Predicted Preoperatively by Radiologic Parameters: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(3):e2529.
  157. Zaky AM, Wolfgang CL, Weiss MJ, Javed AA, Fishman EK, Zaheer A. Tumor-Vessel Relationships in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma at Multidetector CT: Different Classification Systems and Their Influence on Treatment Planning. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2017;37(1):93-112.
  158. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1727-33.
  159. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(2):182-6.
  160. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(20):4524-31.
  161. Khomiak A, Brunner M, Kordes M, Lindblad S, Miksch RC, Öhlund D, Regel I. Recent Discoveries of Diagnostic, Prognostic and Predictive Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11).
  162. Bunger S, Laubert T, Roblick UJ, Habermann JK. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(3):375-89.
  163. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):266-70.
  164. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol*. 2010;21(3):441-7.
  165. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Raraty M, Sutton R, Campbell F, Neoptolemos JP. Preoperative CA19-9 levels and lymph node ratio are independent predictors of survival in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Surg*. 2008;25(3):226-32.
  166. Takaori K, Bassi C, Biankin A, Brunner TB, Cataldo I, Campbell F, et al. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2016;16(1):14-27.
  167. Abdel-Misih SR, Hatzaras I, Schmidt C, Saab TB, Klemanski D, Muscarella P, et al. Failure of normalization of CA19-9 following resection for pancreatic cancer is tantamount to metastatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1116-21.

168. Micke O, Bruns F, Schafer U, Kurowski R, Horst E, Willich N. CA 19-9 in the therapy monitoring and follow-up of locally advanced cancer of the exocrine pancreas treated with radiochemotherapy. *Anticancer Res.* 2003;23(2A):835-40.
169. Ziske C, Schlie C, Gorschluter M, Glasmacher A, Mey U, Strehl J, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer.* 2003;89(8):1413-7.
170. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2897-902.
171. Ong SL, Garcea G, Pollard CA, Furness PN, Steward WP, Rajesh A, et al. A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumours combined with aggressive management improves outcome. *Pancreatology.* 2009;9(5):583-600.
172. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 Suppl 1:S17-25.
173. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Buchler MW, Werner J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2009;96(1):5-20.
174. Yoshinaga S, Suzuki H, Oda I, Saito Y. Role of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for diagnosis of solid pancreatic masses. *Dig Endosc.* 2011;23 Suppl 1:29-33.
175. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(2):319-31.
176. Chong A, Venugopal K, Segarajasingam D, Lisewski D. Tumor seeding after EUS-guided FNA of pancreatic tail neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(4):933-5.
177. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(5):690-5.
178. Pouw RE, Barret M, Biermann K, Bisschops R, Czakó L, Gecse KB, et al. Endoscopic tissue sampling - Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53(11):1174-88.
179. Vujasinovic M, Dugic A, Maisonneuve P, Aljic A, Berggren R, Panic N, et al. Risk of Developing Pancreatic Cancer in Patients with Chronic Pancreatitis. *Journal of clinical medicine.* 2020;9(11).
180. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch.* 2004;445(6):552-63.
181. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and



- SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(6):637-66.
182. Kawa S. Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). *Seminars in liver disease*. 2016;36(3):257-73.
  183. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-8.
  184. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58(11):1504-7.
  185. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8.
  186. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World J Surg*. 2008;32(6):964-70.
  187. Lithner MaTZ. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). *Vård i Norden* 1998; 18:31-33,39, 1998. 1998.
  188. Zhou W, Gao L, Wang SM, Li F, Li J, Li SY, et al. Comparison of smear cytology and liquid-based cytology in EUS-guided FNA of pancreatic lesions: experience from a large tertiary center. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(4):932-42.
  189. Ylagan LR, Liu LH, Maluf HM. Endoscopic bile duct brushing of malignant pancreatic biliary strictures: retrospective study with comparison of conventional smear and ThinPrep techniques. *Diagn Cytopathol*. 2003;28(4):196-204.
  190. Hilburn CF, Pitman MB. The Cytomorphologic and Molecular Assessment of Bile Duct Brushing Specimens. *Surg Pathol Clin*. 2022;15(3):469-78.
  191. Ethun CG, Kooby DA. The importance of surgical margins in pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):283-8.
  192. Markov P, Satoi S, Kon M. Redefining the R1 resection in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(9):523-32.
  193. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology*. 2008;52(7):787-96.
  194. Hoda RS, Pitman MB. Pancreatic Cytology. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(3):563-88.
  195. Zamir E, Zelnik Yovel D, Scapa E, Shnell M, Bar N, Bar Yishay I, et al. Pancreatic cyst fluid glucose: a rapid on-site diagnostic test for mucinous cysts. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221133581.
  196. Campbell F, Verbeke CS. *Pathology of the Pancreas* Second edition ed. London: SpringerLink; 2021.
  197. WHO. *WHO Classification of Tumours*, 5th Edition, 2019.

198. Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am.* 2013;93(3):647-62.
199. Mikata R, Yasui S, Kishimoto T, Kouchi Y, Shingyoji A, Senoo J, et al. Diagnostic value of IMP3 and p53 immunohistochemical staining in EUS-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic tumors. *Sci Rep.* 2021;11(1):17257.
200. Fritcher EG, Kipp BR, Halling KC, Oberg TN, Bryant SC, Tarrell RF, et al. A multivariable model using advanced cytologic methods for the evaluation of indeterminate pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology.* 2009;136(7):2180-6.
201. NT-rådet Regionernas samverkansmodell för läkemedel, Stockholm [Available from: [https://janusinfo.se/ntradet/samverkanlakemedelstartsida/organisatio\\_nordnatinforande/ntradet.4.5aca7268188422488c12508f.html](https://janusinfo.se/ntradet/samverkanlakemedelstartsida/organisatio_nordnatinforande/ntradet.4.5aca7268188422488c12508f.html).
202. Luchini C, Scarpa A. Microsatellite instability in pancreatic and ampullary carcinomas: histology, molecular pathology, and clinical implications. *Hum Pathol.* 2023;132:176-82.
203. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1232-43.
204. Crowley F, Park W, O'Reilly EM. Targeting DNA damage repair pathways in pancreas cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2021;40(3):891-908.
205. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, Park J, Golan T, et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol.* 2020;38(13):1378-88.
206. Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(1):33-43.
207. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010;362(2):129-37.
208. Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD005444.
209. Boulay BR, Gardner TB, Gordon SR. Occlusion rate and complications of plastic biliary stent placement in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer with malignant biliary obstruction. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(6):452-5.
210. Tsuboi T, Sasaki T, Serikawa M, Ishii Y, Mouri T, Shimizu A, et al. Preoperative Biliary Drainage in Cases of Borderline Resectable Pancreatic Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7968201.



211. Rystedt J, Tingstedt B, Ansorge C, Nilsson J, Andersson B. Major intraoperative bleeding during pancreatoduodenectomy - preoperative biliary drainage is the only modifiable risk factor. *HPB (Oxford)*. 2019;21(3):268-74.
212. Barkun AN, Adam V, Martel M, AlNaamani K, Moses PL. Partially covered self-expandable metal stents versus polyethylene stents for malignant biliary obstruction: a cost-effectiveness analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(7):377-83.
213. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, Ross WA, Fukami N, Wolff RA, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(8):1094-104; discussion 104-5.
214. Zorron Pu L, de Moura EG, Bernardo WM, Baracat FI, Mendonca EQ, Kondo A, et al. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(47):13374-85.
215. Chandrashekhara SH, Gamanagatti S, Singh A, Bhatnagar S. Current Status of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Palliation of Malignant Obstructive Jaundice: A Review. *Indian J Palliat Care*. 2016;22(4):378-87.
216. Perez-Miranda M, Tyberg A, Poletto D, Toscano E, Gaidhane M, Desai AP, et al. EUS-guided Gastrojejunostomy Versus Laparoscopic Gastrojejunostomy: An International Collaborative Study. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(10):896-9.
217. Gupta K, Perez-Miranda M, Kahaleh M, Artifon EL, Itoi T, Freeman ML, et al. Endoscopic ultrasound-assisted bile duct access and drainage: multicenter, long-term analysis of approach, outcomes, and complications of a technique in evolution. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(1):80-7.
218. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
219. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL, Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239-43.
220. Huttner FJ, Klotz R, Ulrich A, Buchler MW, Diener MK. Antecolic versus retrocolic reconstruction after partial pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011862.
221. Hackert T, Probst P, Knebel P, Doerr-Harim C, Bruckner T, Klaiber U, et al. Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy: A Blinded Randomized Controlled Trial (PROPP Study, DRKS00004191). *Ann Surg*. 2018;267(6):1021-7.
222. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 1999;86(5):603-7.
223. Peng SY, Wang JW, Lau WY, Cai XJ, Mou YP, Liu YB, Li JT. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after

- pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2007;245(5):692-8.
224. Buc E, Flamein R, Golfier C, Dubois A, Nagarajan G, Futier E, Pezet D. Peng's binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a French prospective study. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(4):705-10.
  225. Casadei R, Ricci C, Silvestri S, Campa D, Ercolani G, D'Ambra M, et al. Peng's binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. An Italian, prospective, dual-institution study. *Pancreatology.* 2013;13(3):305-9.
  226. Guerrini GP, Soliani P, D'Amico G, Di Benedetto F, Negri M, Piccoli M, et al. Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-Analysis. *J Invest Surg.* 2016;29(3):175-84.
  227. Zhou Y, Yu J, Wu L, Li B. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on occurrences of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Asian J Surg.* 2015;38(3):155-60.
  228. Que W, Fang H, Yan B, Li J, Guo W, Zhai W, Zhang S. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Surg.* 2015;209(6):1074-82.
  229. Xiong JJ, Tan CL, Szatmary P, Huang W, Ke NW, Hu WM, et al. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2014;101(10):1196-208.
  230. Crippa S, Cirocchi R, Randolph J, Partelli S, Belfiori G, Piccioli A, et al. Pancreaticojejunostomy is comparable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(4):427-37.
  231. Keck T, Wellner UF, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, et al. Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2016;263(3):440-9.
  232. Cheng Y, Ye M, Xiong X, Peng S, Wu HM, Cheng N, Gong J. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009621.
  233. Markar SR, Vyas S, Karthikesalingam A, Imber C, Malago M. The impact of pancreatic duct drainage following pancreaticojejunostomy on clinical outcome. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(8):1610-7.
  234. Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2017;161(5):1221-34.

235. Shukla PJ, Barreto SG, Fingerhut A. Do transanastomotic pancreatic ductal stents after pancreatic resections improve outcomes? *Pancreas*. 2010;39(5):561-6.
236. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):CD008533.
237. Adiamah A, Arif Z, Berti F, Singh S, Laskar N, Gomez D. The Use of Prophylactic Somatostatin Therapy Following Pancreaticoduodenectomy: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *World J Surg*. 2019;43(7):1788-801.
238. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2014-22.
239. Elliott IA, Dann AM, Ghukasyan R, Damato L, Girgis MD, King JC, et al. Pasireotide does not prevent postoperative pancreatic fistula: a prospective study. *HPB (Oxford)*. 2018;20(5):418-22.
240. Liu X, Pausch T, Probst P, Cui J, Wei J, Hackert T, Miao Y. Efficacy of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula in Pancreatic Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(6):1421-9.
241. Hanna MM, Gadde R, Allen CJ, Meizoso JP, Sleeman D, Livingstone AS, et al. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res*. 2016;202(2):380-8.
242. Huttner FJ, Mihaljevic AL, Hackert T, Ulrich A, Buchler MW, Diener MK. Effectiveness of Tachosil((R)) in the prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(2):151-9.
243. Qian D, Lu Z, Jackson R, Wu J, Liu X, Cai B, et al. Effect of antecolic or retrocolic route of gastroenteric anastomosis on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology*. 2016;16(1):142-50.
244. Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, Andren-Sandberg A, Fernandez-Cruz L, Henne-Bruns D, et al. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. *Dig Surg*. 1999;16(4):337-45.
245. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;156(3):591-600.
246. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2007;94(3):265-73.
247. Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y, Michelassi F. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(4):651-6.

248. Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(3):230-41.
249. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas.* 2006;33(3):240-5.
250. Yamada S, Fujii T, Hirakawa A, Kanda M, Sugimoto H, Kodera Y. Lymph node ratio as parameter of regional lymph node involvement in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(8):1143-52.
251. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery.* 2007;141(5):610-8.
252. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(11):1549-55.
253. Yamada S, Nakao A, Fujii T, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, et al. Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery? *Pancreas.* 2009;38(1):e13-7.
254. Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Current opinion on lymphadenectomy in pancreatic cancer surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011;10(1):21-5.
255. Kanda M, Fujii T, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, Sahin TT, et al. Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer. *Pancreas.* 2011;40(6):951-5.
256. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthoney A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1232-7.
257. Menon KV, Gomez D, Smith AM, Anthoney A, Verbeke CS. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB (Oxford).* 2009;11(1):18-24.
258. Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer: are we entering a new era? *HPB (Oxford).* 2014;16(1):1-2.
259. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford).* 2014;16(1):20-33.
260. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012;36(4):884-91.
261. Chua TC, de Reuver PR, Staerke RF, Neale ML, Arena J, Mittal A, et al. Transverse closure of mesenterico-portal vein after vein resection in pancreatoduodenectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(2):211-8.

262. Fukuda S, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Nakano H, Audet M, Jaeck D. Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg.* 2007;142(2):172-9; discussion 80.
263. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, Vistoli F, Signori S, Moretto C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery.* 2009;146(5):869-81.
264. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M. Portal or superior mesenteric vein resection for pancreatic head adenocarcinoma: prognostic value of the length of venous resection. *Surgery.* 2009;145(4):417-25.
265. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(8):935-49; discussion 49-50.
266. Muller SA, Hartel M, Mehrabi A, Welsch T, Martin DJ, Hinz U, et al. Vascular resection in pancreatic cancer surgery: survival determinants. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):784-92.
267. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Bramhall S, White S, Wigmore S, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg.* 2014;218(3):401-11.
268. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg.* 2008;247(2):300-9.
269. Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, Fujii T. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg.* 2006;30(6):976-82; discussion 83-4.
270. Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, Kodera Y, Yamada S, Sugimoto H, et al. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg.* 2012;255(1):103-8.
271. Abramson MA, Swanson EW, Whang EE. Surgical resection versus palliative chemoradiotherapy for the management of pancreatic cancer with local venous invasion: a decision analysis. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(1):26-34.
272. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, et al. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016;103(12):1683-94.
273. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;156(1):1-14.
274. Porembka MR, Hawkins WG, Linehan DC, Gao F, Ma C, Brunt EM, Strasberg SM. Radiologic and intraoperative detection of need for

- mesenteric vein resection in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. *HPB (Oxford)*. 2011;13(9):633-42.
275. Siriwardana HP, Siriwardena AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg*. 2006;93(6):662-73.
  276. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Buchler MW, Weitz J. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;254(6):882-93.
  277. Del Chiaro M, Segersvård R, Rangelova E, Coppola A, Scandavini CM, Ansorge C, et al. Cattell-Braasch Maneuver Combined with Artery-First Approach for Superior Mesenteric-Portal Vein Resection During Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(12):2264-8.
  278. Tee MC, Krajewski AC, Groeschl RT, Farnell MB, Nagorney DM, Kendrick ML, et al. Indications and Perioperative Outcomes for Pancreatectomy with Arterial Resection. *J Am Coll Surg*. 2018;227(2):255-69.
  279. Bachellier P, Addeo P, Faitot F, Nappo G, Dufour P. Pancreatectomy With Arterial Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: How Can It Be Done Safely and With Which Outcomes?: A Single Institution's Experience With 118 Patients. *Ann Surg*. 2020;271(5):932-40.
  280. Sasson AR, Hoffman JP, Ross EA, Kagan SA, Pingpank JF, Eisenberg BL. En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg*. 2002;6(2):147-57; discussion 57-8.
  281. Shrikhande SV, Barreto SG. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: An appraisal of the current evidence. *World J Gastrointest Surg*. 2010;2(2):39-46.
  282. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Hassenpflug M, Strobel O, Buchler MW, Werner J. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg*. 2009;250(1):81-7.
  283. Burdelski CM, Reeh M, Bogoevski D, Gebauer F, Tachezy M, Vashist YK, et al. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors. *World J Surg*. 2011;35(12):2756-63.
  284. Michalski CW, Erkan M, Huser N, Muller MW, Hartel M, Friess H, Kleeff J. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg*. 2008;25(6):473-80.
  285. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, Choti MA, Herman JM, et al. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? *Cancer*. 2007;110(11):2484-92.
  286. Sakaguchi T, Valente R, Tanaka K, Satoi S, Del Chiaro M. Surgical treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: A review of current literature. *Pancreatology*. 2019;19(5):672-80.
  287. Satoi S, Fujii T, Yanagimoto H, Motoi F, Kurata M, Takahara N, et al. Multicenter Phase II Study of Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel With S-1 for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients With Peritoneal Metastasis. *Ann Surg*. 2017;265(2):397-401.



288. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):118-27.
289. Linder S, Holmberg M, Engstrand J, Ghorbani P, Sparrelid E. Prognostic impact of para-aortic lymph node status in resected pancreatic ductal adenocarcinoma and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm - Time to consider a reclassification? *Surg Oncol.* 2022;41:101735.
290. Andren-Sandberg A, Wagner M, Tihanyi T, Lofgren P, Friess H. Technical aspects of left-sided pancreatic resection for cancer. *Dig Surg.* 1999;16(4):305-12.
291. Matsuoka L, Selby R, Genyk Y. The surgical management of pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(1):211-21.
292. Kim SC, Kim YH, Park KM, Lee YJ. Pancreatic cancer surgery: the state of the art. *Curr Drug Targets.* 2012;13(6):764-71.
293. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, et al. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet.* 2011;377(9776):1514-22.
294. Hamilton NA, Porembka MR, Johnston FM, Gao F, Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Mesh reinforcement of pancreatic transection decreases incidence of pancreatic occlusion failure for left pancreatectomy: a single-blinded, randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2012;255(6):1037-42.
295. Probst P, Huttner FJ, Kläiber U, Knebel P, Ulrich A, Buchler MW, Diener MK. Stapler versus scalpel resection followed by hand-sewn closure of the pancreatic remnant for distal pancreatectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(11):CD008688.
296. Kaminsky PM, Mezhir JJ. Intraperitoneal drainage after pancreatic resection: a review of the evidence. *J Surg Res.* 2013;184(2):925-30.
297. Williamsson C, Karlsson N, Stureson C, Lindell G, Andersson R, Tingstedt B. Impact of a fast-track surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2015;102(9):1133-41.
298. Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Surgery.* 2003;133(5):521-7.
299. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg.* 2007;204(2):244-9.
300. Zhou Y, Shi B, Wu L, Si X. A systematic review of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *HPB (Oxford).* 2017;19(1):10-5.
301. Trotman P, Swett K, Shen P, Sirintrapun J. Comparison of standard distal pancreatectomy and splenectomy with radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Am Surg.* 2014;80(3):295-300.
302. Abe T, Ohuchida K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Oda Y, Nakamura M. Comparison of Surgical Outcomes Between Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy (RAMPS) and Standard Retrograde

- Pancreatosplenectomy (SPRS) for Left-Sided Pancreatic Cancer. *World J Surg.* 2016;40(9):2267-75.
303. Appelby. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer.* 1953;6(4):704-7.
  304. Latona JA, Lamb KM, Pucci MJ, Maley WR, Yeo CJ. Modified Appleby Procedure with Arterial Reconstruction for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Literature Review and Report of Three Unusual Cases. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(2):300-6.
  305. Gong H, Ma R, Gong J, Cai C, Song Z, Xu B. Distal Pancreatectomy With En Bloc Celiac Axis Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e3061.
  306. Nakamura T, Hirano S, Noji T, Asano T, Okamura K, Tsuchikawa T, et al. Distal Pancreatectomy with en Bloc Celiac Axis Resection (Modified Appleby Procedure) for Locally Advanced Pancreatic Body Cancer: A Single-Center Review of 80 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(Suppl 5):969-75.
  307. Smoot RL, Donohue JH. Modified Appleby procedure for resection of tumors of the pancreatic body and tail with celiac axis involvement. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(11):2167-9.
  308. Strasberg SM, Fields R. Left-sided pancreatic cancer: distal pancreatectomy and its variants: radical antegrade modular pancreatosplenectomy and distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Cancer J.* 2012;18(6):562-70.
  309. Beane JD, House MG, Pitt SC, Kilbane EM, Hall BL, Parmar AD, et al. Distal pancreatectomy with celiac axis resection: what are the added risks? *HPB (Oxford).* 2015;17(9):777-84.
  310. Passeri MJ, Baker EH, Siddiqui IA, Templin MA, Martinie JB, Vrochides D, Iannitti DA. Total compared with partial pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: assessment of resection margin, readmission rate, and survival from the U.S. National Cancer Database. *Current oncology (Toronto, Ont).* 2019;26(3):e346-e56.
  311. Latenstein AEJ, Mackay TM, Beane JD, Busch OR, van Dieren S, Gleeson EM, et al. The use and clinical outcome of total pancreatectomy in the United States, Germany, the Netherlands, and Sweden. *Surgery.* 2021;170(2):563-70.
  312. Billings BJ, Christein JD, Harmsen WS, Harrington JR, Chari ST, Que FG, et al. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? *J Gastrointest Surg.* 2005;9(8):1059-66; discussion 66-7.
  313. Scholten L, Stoop TF, Del Chiaro M, Busch OR, van Eijck C, Molenaar IQ, et al. Systematic review of functional outcome and quality of life after total pancreatectomy. *Br J Surg.* 2019;106(13):1735-46.
  314. Johansen K, Ghorbani P, Lundgren L, Gilg S, Sandström P, Sparrelid E, et al. Symptoms and life changes after total pancreatectomy: a qualitative study. *HPB (Oxford).* 2023;25(2):269-77.



315. Santangelo M, Esposito A, Tammaro V, Calogero A, Criscitiello C, Roberti G, et al. What indication, morbidity and mortality for central pancreatectomy in oncological surgery? A systematic review. *Int J Surg.* 2016;28 Suppl 1:S172-6.
316. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg.* 2008;248(3):438-46.
317. Wellner UF, Lapshyn H, Bartsch DK, Mintziras I, Hopt UT, Wittel U, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy-a propensity score-matched analysis from the German StuDoQ|Pancreas registry. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(2):273-80.
318. Riviere D, Gurusamy KS, Kooby DA, Vollmer CM, Besselink MG, Davidson BR, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011391.
319. de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H, Boerma D, van den Boezem P, Daams F, et al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2019;269(1):2-9.
320. Björnsson B, Larsson AL, Hjalmarsson C, Gasslander T, Sandström P. Comparison of the duration of hospital stay after laparoscopic or open distal pancreatectomy: randomized controlled trial. *Br J Surg.* 2020;107(10):1281-8.
321. Korrel M, Vissers FL, van Hilst J, de Rooij T, Dijkgraaf MG, Festen S, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy: an individual patient data meta-analysis of two randomized controlled trials. *HPB (Oxford).* 2021;23(3):323-30.
322. van Hilst J, de Rooij T, Klompmaker S, Rawashdeh M, Aleotti F, Al-Sarireh B, et al. Minimally Invasive versus Open Distal Pancreatectomy for Ductal Adenocarcinoma (DIPLOMA): A Pan-European Propensity Score Matched Study. *Ann Surg.* 2019;269(1):10-7.
323. Korrel M, Jones LR, van Hilst J, Balzano G, Björnsson B, Boggi U, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for resectable pancreatic cancer (DIPLOMA): an international randomised non-inferiority trial. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;31:100673.
324. Gumbs AA, Rodriguez Rivera AM, Milone L, Hoffman JP. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a review of 285 published cases. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(5):1335-41.
325. Coppola A, Stauffer JA, Asbun HJ. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: current status and future directions. *Updates Surg.* 2016;68(3):217-24.
326. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, Babu NS, Srivatsan Gurumurthy S, Anand Vijai N, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg.* 2017;104(11):1443-50.
327. Poves I, Burdío F, Morató O, Iglesias M, Radosevic A, Ilzarbe L, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and

- Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;268(5):731-9.
328. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, Brinkman DJ, van Dieren S, Dijkgraaf MG, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(3):199-207.
  329. Kauffmann EF, Napoli N, Menonna F, Vistoli F, Amorese G, Campani D, et al. Robotic pancreatoduodenectomy with vascular resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(8):1111-22.
  330. Napoli N, Kauffmann EF, Vistoli F, Amorese G, Boggi U. State of the art of robotic pancreatoduodenectomy. *Updates Surg.* 2021;73(3):873-80.
  331. Uijterwijk BA, Lemmers DHL, Bolm L, Luyer M, Koh YX, Mazzola M, et al. Long-term Outcomes After Laparoscopic, Robotic, and Open Pancreatoduodenectomy for Distal Cholangiocarcinoma: An International Propensity Score-matched Cohort Study. *Ann Surg.* 2023;278(3):e570-e9.
  332. Zwart MJW, Nota CLM, de Rooij T, van Hilst J, Te Riele WW, van Santvoort HC, et al. Outcomes of a Multicenter Training Program in Robotic Pancreatoduodenectomy (LAELAPS-3). *Ann Surg.* 2022;276(6):e886-e95.
  333. Jones LR, Zwart MJW, Molenaar IQ, Koerkamp BG, Hogg ME, Hilal MA, Besselink MG. Robotic Pancreatoduodenectomy: Patient Selection, Volume Criteria, and Training Programs. *Scand J Surg.* 2020;109(1):29-33.
  334. Asbun HJ, Moekotte AL, Vissers FL, Kunzler F, Cipriani F, Alseidi A, et al. The Miami International Evidence-based Guidelines on Minimally Invasive Pancreas Resection. *Ann Surg.* 2020;271(1):1-14.
  335. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;358(9293):1576-85.
  336. Fischer M, Matsuo K, Gonen M, Grant F, Dematteo RP, D'Angelica MI, et al. Relationship between intraoperative fluid administration and perioperative outcome after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared with standard intraoperative management. *Ann Surg.* 2010;252(6):952-8.
  337. Welsch T, Borm M, Degrate L, Hinz U, Buchler MW, Wente MN. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *Br J Surg.* 2010;97(7):1043-50.
  338. Lu X, Wang X, Fang Y, Chen H, Peng C, Li H, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Pancreatic Amylase Value on Postoperative Day 1 After Pancreatic Resection to Predict Postoperative Pancreatic Fistula. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2569.

339. Muscari F, Suc B, Kirzin S, Hay JM, Fourtanier G, Fingerhut A, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery*. 2006;139(5):591-8.
340. Liang TB, Bai XL, Zheng SS. Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: diagnosed according to International Study Group Pancreatic Fistula (ISGPF) definition. *Pancreatology*. 2007;7(4):325-31.
341. Shimoda M, Katoh M, Yukihiro I, Kita J, Sawada T, Kubota K. Body mass index is a risk factor of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Am Surg*. 2012;78(2):190-4.
342. Ansorge C, Strommer L, Andren-Sandberg A, Lundell L, Herrington MK, Segersvard R. Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2012;99(8):1076-82.
343. Frozanpor F, Loizou L, Ansorge C, Segersvard R, Lundell L, Albiin N. Preoperative pancreas CT/MRI characteristics predict fistula rate after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2012;36(8):1858-65.
344. Cecka F, Lovecek M, Jon B, Skalicky P, Subrt Z, Neoral C, Ferko A. Intra-abdominal drainage following pancreatic resection: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11458-68.
345. Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg*. 2001;234(4):487-93; discussion 93-4.
346. Mahvi D. Defining, controlling, and treating a pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(7):1187-8.
347. Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schafer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(6):1055-62.
348. Springfield C, Ferrone CR, Katz MHG, Philip PA, Hong TS, Hackert T, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(5):318-37.
349. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, Algül H, Friess H, König A, et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol*. 2023;34(1):91-100.
350. Labori KJ, Lassen K, Hoem D, Grønbech JE, Søreide JA, Mortensen K, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer (Norwegian Pancreatic Cancer Trial - 1 (NorPACT-1)) - study protocol for a national multicentre randomized controlled trial. *BMC surgery*. 2017;17(1):94.
351. Labori KJ, Bratlie SO, Bjørnsrud C, Björnsson B, Bringeland E, Elander N, et al. Short-course neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer: A multicenter randomized phase-II trial (NORPACT-1). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(17\_suppl):LBA4005-LBA.

352. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(11):1220-30.
353. Ahmad SA, Duong M, Sohal DPS, Gandhi NS, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. Surgical Outcome Results From SWOG S1505: A Randomized Clinical Trial of mFOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-paclitaxel for Perioperative Treatment of Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2020;272(3):481-6.
354. van Dam JL, Verkolf EMM, Dekker EN, Bonsing BA, Bratlie SO, Brosens LAA, et al. Perioperative or adjuvant mFOLFIRINOX for resectable pancreatic cancer (PREOPANC-3): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2023;23(1):728.
355. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011;150(3):466-73.
356. Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(8):782-94.
357. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(2):157-68.
358. Lind PA, Isaksson B, Almstrom M, Johnsson A, Albiin N, Bystrom P, Permert J. Efficacy of preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Acta Oncol*. 2008;47(3):413-20.
359. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, et al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1263-70.
360. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg*. 2016;264(3):457-63.
361. Ma SJ, Oladeru OT, Miccio JA, Iovoli AJ, Hermann GM, Singh AK. Association of Timing of Adjuvant Therapy With Survival in Patients With Resected Stage I to II Pancreatic Cancer. *JAMA network open*. 2019;2(8):e199126.
362. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-406.
363. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and

- capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-24.
364. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(10):1073-81.
  365. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016;388(10041):248-57.
  366. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter J, Oh DY, Li CP, et al. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):2007-19.
  367. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012;308(2):147-56.
  368. Ecker BL, Vollmer CM, Jr., Behrman SW, Allegrini V, Aversa J, Ball CG, et al. Role of Adjuvant Multimodality Therapy After Curative-Intent Resection of Ampullary Carcinoma. *JAMA Surg*. 2019;154(8):706-14.
  369. Duan Z, Zhang Y, Tang Y, Gao R, Bao J, Liang B. Adjuvant therapy for periampullary carcinoma and the significance of histopathological typing: A systematic review. *Transl Oncol*. 2022;20:101414.
  370. Heby M, Lundgren S, Nodin B, Elebro J, Eberhard J, Jirström K. Relationship between mismatch repair immunophenotype and long-term survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma. *J Transl Med*. 2018;16(1):66.
  371. Hathaway D. Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis. *Nurs Res*. 1986;35(5):269-75.
  372. Ayyadhah Alanazi A. Reducing anxiety in preoperative patients: a systematic review. *Br J Nurs*. 2014;23(7):387-93.
  373. Morrison M. Post-pancreatic resection: general overview and unique complications. *Dimens Crit Care Nurs*. 2010;29(4):157-62.
  374. Kelly L, Vincent D. The dimensions of nursing surveillance: a concept analysis. *J Adv Nurs*. 2011;67(3):652-61.
  375. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. Working party report. London: Royal College of Physicians; ; 2017 [Cited 2023-10-17]. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
  376. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated



- intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013;84(4):465-70.
377. Spångfors M, Bunkenborg G, Molt M, Samuelson K. The National Early Warning Score predicts mortality in hospital ward patients with deviating vital signs: A retrospective medical record review study. *J Clin Nurs*. 2019;28(7-8):1216-22.
  378. Åkerberg D, Ansari D, Bergenfeldt M, Andersson R, Tingstedt B. Early postoperative fluid retention is a strong predictor for complications after pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2019;21(12):1784-9.
  379. Kuemmerli C, Tschuor C, Kasai M, Alseidi AA, Balzano G, Bouwense S, et al. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis. *Br J Surg*. 2022;109(3):256-66.
  380. Socialdepartementet. En nationell cancerstrategi för framtiden SOU 2009:11 Stockholm 2009 [Available from: <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/statens-offentliga-utredningar/2009/02/sou-200911/>].
  381. Burrell SA, Yeo TP, Smeltzer SC, Leiby BE, Lavu H, Kennedy EP, Yeo CJ. Symptom Clusters in Patients With Pancreatic Cancer Undergoing Surgical Resection: Part I. *Oncol Nurs Forum*. 2018;45(4):E36-e52.
  382. Kang E, Gillespie BM, Tobiano G, Chaboyer W. Discharge education delivered to general surgical patients in their management of recovery post discharge: A systematic mixed studies review. *Int J Nurs Stud*. 2018;87:1-13.
  383. Gouma DJ, Busch OR, Van Gulik TM. Pancreatic carcinoma: palliative surgical and endoscopic treatment. *HPB (Oxford)*. 2006;8(5):369-76.
  384. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Vleggaar FP, van Eijck CH, van Hooft JE, Schwartz MP, et al. Predictors of survival in patients with malignant gastric outlet obstruction: a patient-oriented decision approach for palliative treatment. *Dig Liver Dis*. 2011;43(7):548-52.
  385. Gillen S, Schuster T, Friess H, Kleeff J. Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer--a systematic review. *Am J Surg*. 2012;203(4):496-502.
  386. Tol JA, Eshuis WJ, Besselink MG, van Gulik TM, Busch OR, Gouma DJ. Non-radical resection versus bypass procedure for pancreatic cancer - a consecutive series and systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(2):220-7.
  387. Insulander J, Sanjeevi S, Haghighi M, Ivanics T, Analatos A, Lundell L, et al. Prognosis following surgical bypass compared with laparotomy alone in unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2016;103(9):1200-8.
  388. Williamsson C, Wennerblom J, Tingstedt B, Jonsson C. A wait-and-see strategy with subsequent self-expanding metal stent on demand is superior to prophylactic bypass surgery for unresectable periampullary cancer. *HPB (Oxford)*. 2016;18(1):107-12.

389. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD004200.
390. Muller MW, Friess H, Koninger J, Martin D, Wente MN, Hinz U, et al. Factors influencing survival after bypass procedures in patients with advanced pancreatic adenocarcinomas. *Am J Surg*. 2008;195(2):221-8.
391. Moss. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane review* 2010; 2010:11. 2010.
392. Maire F, Sauvanet A. Palliation of biliary and duodenal obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer: endoscopy or surgery? *J Visc Surg*. 2013;150(3 Suppl):S27-31.
393. Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(2):307-14.
394. Bartlett EK, Wachtel H, Fraker DL, Vollmer CM, Drebin JA, Kelz RR, et al. Surgical palliation for pancreatic malignancy: practice patterns and predictors of morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(7):1292-8.
395. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 1999;230(3):322-8; discussion 8-30.
396. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, van Geenen RC, Hesselink EJ, Breslau PJ, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg*. 2003;238(6):894-902; discussion -5.
397. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, van Eijck CH, Schwartz MP, Vleggaar FP, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(3):490-9.
398. Perone JA, Riall TS, Olino K. Palliative Care for Pancreatic and Periampullary Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1415-30.
399. Kohan G, Ocampo CG, Zandalazini HI, Klappenbach R, Yazzi F, Ditulio O, et al. Laparoscopic hepaticojejunostomy and gastrojejunostomy for palliative treatment of pancreatic head cancer in 48 patients. *Surg Endosc*. 2015;29(7):1970-5.
400. Manuel-Vázquez A, Latorre-Fragua R, Ramiro-Pérez C, López-Marcano A, la Plaza-Llamas R, Ramia JM. Laparoscopic gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in patients with unresectable hepatopancreatobiliary cancers: A personal series and systematic review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2018;24(18):1978-88.
401. Potz BA, Miner TJ. Surgical palliation of gastric outlet obstruction in advanced malignancy. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(8):545-55.

402. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004;363(9414):1049-57.
403. Walter D, van Boeckel PG, Groenen MJ, Weusten BL, Witteman BJ, Tan G, et al. Cost Efficacy of Metal Stents for Palliation of Extrahepatic Bile Duct Obstruction in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):130-8.
404. Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):27-37 e1.
405. Moole H, Bechtold ML, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Forcione D, et al. Covered versus uncovered self-expandable metal stents for malignant biliary strictures: A meta-analysis and systematic review. *Indian J Gastroenterol*. 2016;35(5):323-30.
406. Briggs CD, Irving GR, Cresswell A, Peck R, Lee F, Peterson M, Cameron IC. Percutaneous transhepatic insertion of self-expanding short metal stents for biliary obstruction before resection of pancreatic or duodenal malignancy proves to be safe and effective. *Surg Endosc*. 2010;24(3):567-71.
407. Mahgerefteh S, Hubert A, Klimov A, Bloom AI. Clinical Impact of Percutaneous Transhepatic Insertion of Metal Biliary Endoprostheses for Palliation of Jaundice and Facilitation of Chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(5):489-94.
408. Kunda R, Perez-Miranda M, Will U, Ullrich S, Brenke D, Dollhopf M, et al. EUS-guided choledochoduodenostomy for malignant distal biliary obstruction using a lumen-apposing fully covered metal stent after failed ERCP. *Surg Endosc*. 2016;30(11):5002-8.
409. van Halsema EE, Rauws EA, Fockens P, van Hooft JE. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: A pooled analysis of prospective literature. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12468-81.
410. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Kawakubo K, et al. Predictive factors of solid food intake in patients with malignant gastric outlet obstruction receiving self-expandable metallic stents for palliation. *Dig Endosc*. 2012;24(4):226-30.
411. Hori Y, Naitoh I, Hayashi K, Ban T, Natsume M, Okumura F, et al. Predictors of outcomes in patients undergoing covered and uncovered self-expandable metal stent placement for malignant gastric outlet obstruction: a multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(2):340-8 e1.
412. Costamagna G, Tringali A, Spicak J, Mutignani M, Shaw J, Roy A, et al. Treatment of malignant gastroduodenal obstruction with a nitinol self-expanding metal stent: an international prospective multicentre registry. *Dig Liver Dis*. 2012;44(1):37-43.
413. Lee KM, Choi SJ, Shin SJ, Hwang JC, Lim SG, Jung JY, et al. Palliative treatment of malignant gastroduodenal obstruction with metallic stent: prospective comparison of covered and uncovered stents. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):846-52.



414. Maetani I, Mizumoto Y, Shigoka H, Omuta S, Saito M, Tokuhisa J, Morizane T. Placement of a triple-layered covered versus uncovered metallic stent for palliation of malignant gastric outlet obstruction: a multicenter randomized trial. *Dig Endosc.* 2014;26(2):192-9.
415. Kim CG, Choi IJ, Lee JY, Cho SJ, Park SR, Lee JH, et al. Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant pyloric obstruction in gastric cancer patients: a randomized, prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(1):25-32.
416. van Hooft JE, Uitdehaag MJ, Bruno MJ, Timmer R, Siersema PD, Dijkgraaf MG, Fockens P. Efficacy and safety of the new WallFlex enteral stent in palliative treatment of malignant gastric outlet obstruction (DUOFLEX study): a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(6):1059-66.
417. Carbajo AY, Kahaleh M, Tyberg A. Clinical Review of EUS-guided Gastroenterostomy (EUS-GE). *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(1):1-7.
418. Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer.* 2008;44(8):1105-15.
419. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The Lancet Oncology.* 2016;17(6):801-10.
420. Philip PA, Lacy J, Portales F, Sobrero A, Pazo-Cid R, Manzano Mozo JL, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):285-94.
421. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, Goekkurt E, Siegler G, Martens U, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(2):128-38.
422. Ducreux MP, Desgrippes R, Rinaldi Y, Di Fiore F, Guimbaud R, Follana P, et al. 1296MO PRODIGE 29-UCGI 26(NEOPAN): A phase III randomised trial comparing chemotherapy with folfirinnox or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma (LAPC). *Annals of Oncology.* 2022;33:S1136.
423. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1592-9.
424. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(17):1844-53.

425. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25.
426. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703.
427. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-13.
428. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):23-9.
429. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Reichart A, Pauligk C, Schönherr C, Schlag R, et al. Quality of life and outcome of patients with metastatic pancreatic cancer receiving first-line chemotherapy with nab-paclitaxel and gemcitabine: Real-life results from the prospective QOLIXANE trial of the Platform for Outcome, Quality of Life and Translational Research on Pancreatic Cancer registry. *Int J Cancer*. 2021;148(6):1478-88.
430. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, Pazo-Cid R, Chandana SR, De La Fouchardiere C, et al. NAPOLI-3: A randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4\_suppl):LBA661-LBA.
431. Taieb J, Prager GW, Melisi D, Westphalen CB, D'Esquermes N, Ferreras A, et al. First-line and second-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma in routine clinical practice across Europe: a retrospective, observational chart review study. *ESMO Open*. 2020;5(1).
432. Riedl JM, Posch F, Horvath L, Gantschnigg A, Renneberg F, Schwarzenbacher E, et al. Gemcitabine/nab-Paclitaxel versus FOLFIRINOX for palliative first-line treatment of advanced pancreatic cancer: A propensity score analysis. *Eur J Cancer*. 2021;151:3-13.
433. Klein-Brill A, Amar-Farkash S, Lawrence G, Collisson EA, Aran D. Comparison of FOLFIRINOX vs Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA network open*. 2022;5(6):e2216199.
434. Macarulla T, Carrato A, Díaz R, García A, Laquente B, Sastre J, et al. Management and supportive treatment of frail patients with metastatic pancreatic cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(3):398-404.
435. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus

- gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5513-8.
436. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1960-6.
  437. Shoji H, Morizane C, Hiraoka N, Kondo S, Ueno H, Ohno I, et al. Twenty-six cases of advanced ampullary adenocarcinoma treated with systemic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(4):324-30.
  438. Meijer LL, Strijker M, de Bakker JK, Toennaer JG, Zonderhuis BM, van der Vliet HJ, et al. Clinical outcomes of patients with duodenal adenocarcinoma and intestinal-type papilla of Vater adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(3):347-57.
  439. Schiorgens TS, Reu S, Neumann J, Renz BW, Niess H, Boeck S, et al. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery*. 2015;158(1):151-61.
  440. Vogel A, Ciardiello F, Hubner RA, Blanc JF, Carrato A, Yang Y, et al. Post-gemcitabine therapy for patients with advanced pancreatic cancer - A comparative review of randomized trials evaluating oxaliplatin- and/or irinotecan-containing regimens. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:142-7.
  441. Go SI, Lee SC, Bae WK, Zang DY, Lee HW, Jang JS, et al. Modified FOLFIRINOX versus S-1 as second-line chemotherapy in gemcitabine-failed metastatic pancreatic cancer patients: A randomised controlled trial (MPACA-3). *Eur J Cancer*. 2021;157:21-30.
  442. Pointet AL, Tougeron D, Pernot S, Pozet A, Béchade D, Trouilloud I, et al. Three fluoropyrimidine-based regimens in routine clinical practice after nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: An AGEO multicenter study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(3):295-301.
  443. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology*. 2011;80(5-6):301-6.
  444. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-57.
  445. Sveriges kommuner och Landsting. Onivyde (irinotekan) vid bukspottkörtelcancer. NT-rådets yttrande till landstingen 2018-03-02. Översyn genomförd 2020-11-10. 2020 [Available from: [https://janusinfo.se/download/18.5931ca5117c6cfb9c9b2c56a/1634023891644/Irinotekan-\(Onivyde\)%202018-03-02%20rev%202020-11-10.pdf](https://janusinfo.se/download/18.5931ca5117c6cfb9c9b2c56a/1634023891644/Irinotekan-(Onivyde)%202018-03-02%20rev%202020-11-10.pdf).

446. de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF, Riechelmann RP. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920905408.
447. Huh G, Lee HS, Choi JH, Lee SH, Paik WH, Ryu JK, et al. Gemcitabine plus Nab-paclitaxel as a second-line treatment following FOLFIRINOX failure in advanced pancreatic cancer: a multicenter, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211056179.
448. de la Fouchardiere C, Malka D, Chabaud S, Raimbourg J, Botsen D, Launay S, et al. LBA60 Evaluation of gemcitabine and paclitaxel versus gemcitabine alone after FOLFIRINOX failure or intolerance in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: Results of the randomized phase III PRODIGE 65 - UCGI 36 - GEMPAX UNICANCER study. *Annals of Oncology.* 2022;33:S1426.
449. Ahmad-Nielsen SA, Bruun Nielsen MF, Mortensen MB, Detlefsen S. Frequency of mismatch repair deficiency in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.* 2020;216(6):152985.
450. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, Varghese AM, Capanu M, Salo-Mullen E, et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clin Cancer Res.* 2018;24(6):1326-36.
451. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
452. Xue Y, Balci S, Aydin Mericocz C, Taskin OC, Jiang H, Pehlivanoglu B, et al. Frequency and clinicopathologic associations of DNA mismatch repair protein deficiency in ampullary carcinoma: Routine testing is indicated. *Cancer.* 2020;126(21):4788-99.
453. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, O'Dwyer PJ, Domchek SM, Nathanson KL, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer.* 2020;122(3):333-9.
454. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3929-39.
455. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2497-505.
456. Philip PA, Azar I, Xiu J, Hall MJ, Hendifar AE, Lou E, et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2022;28(12):2704-14.

457. Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015;518(7540):495-501.
458. Allen MJ, Zhang A, Bavi P, Kim JC, Jang GH, Kelly D, et al. Molecular characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with NTRK fusions and review of the literature. *Journal of clinical pathology*. 2023;76(3):158-65.
459. E. Garralda<sup>1</sup> DH, R. Xu<sup>3</sup>, J. Deeken<sup>4</sup>, A. Italiano<sup>5</sup>, T. Liu<sup>6</sup>, A. Ferrandiz<sup>7</sup>, J. Patel<sup>8</sup>, D. Lee<sup>9</sup>, H. Chung<sup>10</sup>, I. Kinoshita<sup>11</sup>, J. Berlin<sup>12</sup>, T. André<sup>13</sup>, D. Oh<sup>14</sup>, S. Leyvraz<sup>15</sup>, M. Miguel<sup>16</sup>, Y. Liu<sup>17</sup>, R. Norenberg<sup>18</sup>, M. Fellous<sup>19</sup>, C. Mussi<sup>20</sup>, A. Drilon<sup>21</sup>, L. Shen. Long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion gastrointestinal (GI) cancer: An expanded dataset, : *Annals of Oncology*; 2022 [Volume 33 Issue S4]. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901121-8>.
460. Drilon A, Siena S, Ou SI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov*. 2017;7(4):400-9.
461. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-9.
462. Heye T, Zausig N, Klauss M, Singer R, Werner J, Richter GM, et al. CT diagnosis of recurrence after pancreatic cancer: is there a pattern? *World J Gastroenterol*. 2011;17(9):1126-34.
463. Jones RP, Psarelli EE, Jackson R, Ghaneh P, Halloran CM, Palmer DH, et al. Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Secondary Analysis of the ESPAC-4 Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial. *JAMA Surg*. 2019;154(11):1038-48.
464. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(6):600-4.
465. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(4):511-8.
466. Koizumi M, Sata N, Kasahara N, Morishima K, Sasanuma H, Sakuma Y, et al. Remnant pancreatectomy for recurrent or metachronous pancreatic carcinoma detected by FDG-PET: two case reports. *JOP*. 2010;11(1):36-40.
467. Miyazaki M, Yoshitomi H, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Furukawa K, et al. Repeat pancreatectomy for pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant pancreas after initial pancreatectomy: is it worthwhile? *Surgery*. 2014;155(1):58-66.
468. Shimoike N, Fujikawa T, Maekawa H, Tanaka A. Aggressive secondary surgery for local recurrence of pancreatic cancer. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.



469. Shima Y, Okabayashi T, Kozuki A, Sumiyoshi T, Tokumaru T, Saisaka Y, et al. Completion pancreatectomy for recurrent pancreatic cancer in the remnant pancreas: report of six cases and a review of the literature. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(8):973-8.
470. Okusaka T. Treatment for postoperative recurrence of pancreatic cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol.* 2022;11(3):19.
471. Seelig MH, Janot M, Chromik AM, Herzog T, Belyaev O, Weyhe D, et al. Redo-surgery following curative resection of pancreatic carcinoma: the difference between true and suspected recurrence. *Dig Surg.* 2009;26(3):222-8.
472. Dunschede F, Will L, von Langsdorf C, Mohler M, Galle PR, Otto G, et al. Treatment of metachronous and simultaneous liver metastases of pancreatic cancer. *Eur Surg Res.* 2010;44(3-4):209-13.
473. Carrato A, Cerezo L, Feliu J, Macarulla T, Martín-Pérez E, Vera R, et al. Clinical nutrition as part of the treatment pathway of pancreatic cancer patients: an expert consensus. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(1):112-26.
474. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients.* 2017;9(3).
475. Afaneh C, Gerszberg D, Slattey E, Seres DS, Chabot JA, Kluger MD. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4(1):59-71.
476. Mueller TC, Burmeister MA, Bachmann J, Martignoni ME. Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9361-73.
477. Vårdhandboken. nutrition 2021 [2021-02-22]. Available from: <https://www.vardhandboken.se/vard-och-behandling/nutrition>.
478. Sveriges kommuner och Regioner. Nationell kraftsamling för att minska undernäring hos vuxna individer Stockholm: Sveriges kommuner och regioner; [Cited 2023-10-17]. Available from: [https://skr.se/download/18.2070d58a1817fca64d332ca/1655742823443/SKR\\_Nationell-kraftsamling-minska-undernaring.pdf](https://skr.se/download/18.2070d58a1817fca64d332ca/1655742823443/SKR_Nationell-kraftsamling-minska-undernaring.pdf).
479. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9.
480. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2016.
481. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2018;164(5):1035-48.
482. Baldwin C, Weekes CE. Dietary counselling with or without oral nutritional supplements in the management of malnourished patients: a

- systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(5):411-26.
483. McClave SA, Kozar R, Martindale RG, Heyland DK, Braga M, Carli F, et al. Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5 Suppl):99S-105S.
  484. Pecorelli N, Carrara G, De Cobelli F, Cristel G, Damascelli A, Balzano G, et al. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2016;103(4):434-42.
  485. Morgan KA, Lancaster WP, Walters ML, Owczarski SM, Clark CA, McSwain JR, Adams DB. Enhanced Recovery After Surgery Protocols Are Valuable in Pancreas Surgery Patients. *J Am Coll Surg.* 2016;222(4):658-64.
  486. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007;142(5):761-8.
  487. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg.* 2020;44(7):2056-84.
  488. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7258-66.
  489. Cotogni P, Stragliotto S, Ossola M, Collo A, Riso S, On Behalf Of The Intersociety Italian Working Group For Nutritional Support In C. The Role of Nutritional Support for Cancer Patients in Palliative Care. *Nutrients.* 2021;13(2).
  490. Kaw M, Singh S, Gagneja H. Clinical outcome of simultaneous self-expandable metal stents for palliation of malignant biliary and duodenal obstruction. *Surg Endosc.* 2003;17(3):457-61.
  491. Ratone JP, Caillol F, Zemmour C, Bories E, Pesenti C, Lestelle V, et al. Outcomes of duodenal stenting: Experience in a French tertiary center with 220 cases. *Dig Liver Dis.* 2020;52(1):51-6.
  492. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Dominguez-Munoz JE, Falconi M, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg.* 2016;264(6):949-58.
  493. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, Sandru V, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(9):1115-25.
  494. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, Kumar R. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1).

495. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1220-8.e4.
496. Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiaro F, Cristofori C, Micciolo R, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology*. 2013;13(1):38-42.
497. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilariño-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(8):993-1000.
498. Ammar K, Leeds JS, Ratnayake CB, Sen G, French JJ, Nayar M, et al. Impact of pancreatic enzyme replacement therapy on short- and long-term outcomes in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(8):941-8.
499. Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, Angelico R, Dasari BVM, Coldham CA, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB (Oxford)*. 2017;19(10):859-67.
500. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1928-37.
501. Lu Y, Garcia Rodriguez LA, Malgerud L, Gonzalez-Perez A, Martin-Perez M, Lagergren J, Bexelius TS. New-onset type 2 diabetes, elevated HbA1c, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2015;113(11):1607-14.
502. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134(4):981-7.
503. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas*. 2013;42(2):198-201.
504. Eshuis WJ, Hermanides J, van Dalen JW, van Samkar G, Busch OR, van Gulik TM, et al. Early postoperative hyperglycemia is associated with postoperative complications after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2011;253(4):739-44.
505. He XY, Li JF, Yao WY, Yuan YZ. Resolution of new-onset diabetes after radical pancreatic resection predicts long-term survival in patients with pancreatic ductal cell adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3809-16.
506. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology*. 2011;11(3):279-94.
507. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:311-5.



508. King EJ, Haboubi H, Evans D, Baker I, Bain SC, Stephens JW. The management of diabetes in terminal illness related to cancer. *QJM*. 2012;105(1):3-9.
509. Munshi MN, Florez H, Huang ES, Kalyani RR, Mupanomunda M, Pandya N, et al. Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(2):308-18.
510. Smith CB, Phillips T, Smith TJ. Using the New ASCO Clinical Practice Guideline for Palliative Care Concurrent With Oncology Care Using the TEAM Approach. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:714-23.
511. Jia L, Shang YY, Jiang SM, Xie Q, Huang YX, Xie DR, et al. [Relationship between symptoms of pancreatic cancer-related depression and quality of life of patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(26):1847-9.
512. Kordes M, Larsson L, Engstrand L, Löhr JM. Pancreatic cancer cachexia: three dimensions of a complex syndrome. *Br J Cancer*. 2021.
513. Lundstrom SH, Furst CJ. The use of corticosteroids in Swedish palliative care. *Acta Oncol*. 2006;45(4):430-7.
514. Barnes EA, Bruera E. Fatigue in patients with advanced cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12(5):424-8.
515. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006145.
516. Läkemedelsverket. Smärtlindring i livets slutskede: ny rekommendation. 2010. Sverige Läkemedelsverket, Smärtlindring i livets slutskede: ny rekommendation 2010, Uppsala: Läkemedelsverket 38 s. 2010;Sverige. Uppsala: Läkemedelsverket. : 38 s. 2010.
517. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*. 2002;5(1):127-38.
518. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):Cd003971.
519. Mercadante S, Tirelli W, David F, Arcara C, Fulfaro F, Casuccio A, Gebbia V. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. *Clin J Pain*. 2010;26(9):794-7.
520. Mercadante S, Catala E, Arcuri E, Casuccio A. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain: factors influencing pain, symptoms and quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26(6):1140-7.
521. Teshima CW, Sandha GS. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9976-89.
522. 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.
523. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol*. 2004;73(2):153-62.

524. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2006;13(3):300-7.
525. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):634-8.
526. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(11):1520-5.
527. Jaggi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
528. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):392-8.
529. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiother Oncol*. 2004;73(3):367-71.
530. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.
531. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernstrom H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3226-8, 30-1.
532. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth*. 2009;102(3):297-306.
533. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1732-41.
534. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med*. 2011;26(2):162-9.
535. Halle-Smith JM, Hall L, Daamen LA, Hodson J, Pande R, Young A, et al. Clinical benefit of surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(9):2248-55.
536. Komaya K, Ebata T, Shirai K, Ohira S, Morofuji N, Akutagawa A, et al. Recurrence after resection with curative intent for distal cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2017;104(4):426-33.
537. Bourgouin S, Ewald J, Mancini J, Moutardier V, Delpero JR, Le Treut YP. Disease-free survival following resection in non-ductal

- periampullary cancers: A retrospective multicenter analysis. *Int J Surg.* 2017;42:103-9.
538. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg.* 1995;222(5):638-45.
  539. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, Bass EB, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg.* 1998;228(3):429-38.
  540. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1128-37.
  541. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, Obertop H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg.* 2000;232(6):786-95.
  542. Kotwall CA, Maxwell JG, Brinker CC, Koch GG, Covington DL. National estimates of mortality rates for radical pancreaticoduodenectomy in 25,000 patients. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(9):847-54.
  543. Finlayson EV, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital volume and operative mortality in cancer surgery: a national study. *Arch Surg.* 2003;138(7):721-5; discussion 6.
  544. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg.* 2005;242(6):781-8, discussion 8-90.
  545. Birkmeyer NJ, Goodney PP, Stukel TA, Hillner BE, Birkmeyer JD. Do cancer centers designated by the National Cancer Institute have better surgical outcomes? *Cancer.* 2005;103(3):435-41.
  546. Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL, Stukel TA. Hospital volume and late survival after cancer surgery. *Ann Surg.* 2007;245(5):777-83.
  547. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg.* 2005;242(4):540-4; discussion 4-7.
  548. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2117-27.
  549. Eppsteiner RW, Csikesz NG, McPhee JT, Tseng JF, Shah SA. Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection. *Ann Surg.* 2009;249(4):635-40.
  550. Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, et al. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch Surg.* 2010;145(7):634-40.
  551. Tseng JF, Pisters PW, Lee JE, Wang H, Gomez HF, Sun CC, Evans DB. The learning curve in pancreatic surgery. *Surgery.* 2007;141(4):456-63.

552. Ghaferi AA, Osborne NH, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital characteristics associated with failure to rescue from complications after pancreatectomy. *J Am Coll Surg.* 2010;211(3):325-30.
553. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. *Med Care.* 2011;49(12):1076-81.
554. Goodney PP, Stukel TA, Lucas FL, Finlayson EV, Birkmeyer JD. Hospital volume, length of stay, and readmission rates in high-risk surgery. *Ann Surg.* 2003;238(2):161-7.
555. Riall TS, Nealon WH, Goodwin JS, Townsend CM, Jr., Freeman JL. Outcomes following pancreatic resection: variability among high-volume providers. *Surgery.* 2008;144(2):133-40.
556. Eppsteiner RW, Csikesz NG, Simons JP, Tseng JF, Shah SA. High volume and outcome after liver resection: surgeon or center? *J Gastrointest Surg.* 2008;12(10):1709-16; discussion 16.
557. Ihse I. The volume-outcome relationship in cancer surgery: a hard sell. *Ann Surg.* 2003;238(6):777-81.
558. de Wilde RF, Besselink MG, van der Tweel I, de Hingh IH, van Eijck CH, Dejong CH, et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg.* 2012;99(3):404-10.
559. NHS. Guidance on commissioning cancer services. Improving the outcomes in upper gastro-intestinal cancers. NHS Executive 2001. 2001.
560. Riall TS, Eschbach KA, Townsend CM, Jr., Nealon WH, Freeman JL, Goodwin JS. Trends and disparities in regionalization of pancreatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(10):1242-51; discussion 51-2.
561. Heiberg T, Nordby T, Kvien TK, Buanes T. Development and preliminary validation of the pancreatic cancer disease impact score. *Support Care Cancer.* 2013;21(6):1677-84.
562. Andersson T, Fagevik Olsén M, Al Nouh M, Bratlie SO. PACADI: translation and adaptation of a Swedish-language version of the pancreatic cancer disease impact score. *BMC Res Notes.* 2022;15(1):325.

## KAPITEL 25

# Vårdprogramgruppen

### 25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

### 25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

#### Styrgrupp

Bobby Tingstedt, **ordförande**, professor, kirurgi, Skånes universitetssjukhus, Lund, representant RCC Syd

Bodil Andersson, docent, kirurgi, Skånes universitetssjukhus, Lund

Eva Backman, ordförande i PALEMA, patientrepresentant

Bergthor Björnsson, docent, kirurgi, Universitetssjukhuset i Linköping

Poya Ghorbani, med.dr, kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, representant RCC Stockholm Gotland

Sam Ghazi, med.dr, patologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, RCC representant, patologi

Asif Halimi, med.dr, kirurgi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, representant RCC Norr

Johan Haux, med.dr, onkologi, Kirurgiska kliniken, Skaraborgs sjukhus, Skövde

Linda Lundgren, med.dr, kirurgi, Universitetssjukhuset i Linköping, representant RCC Sydöst

Christopher Månsson, med.dr, kirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Johanna Wennerblom, med.dr, kirurgi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, representant RCC Väst

Daniel Öhlund, med.dr, onkologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

### **Övriga Kapitelansvariga**

Björn Lindkvist, docent, gastroenterologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Britt-Marie Karlson, med.dr, kirurgi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Fredrik Swahn, med.dr, kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Maria Sundberg Hjelm, leg. dietist, Västmanlands sjukhus, Västerås

Nikolaos Kartalis, docent, radiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Thomas Andersson, fil.mag., specialistsjuksköterska, kirurgi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

## **25.3 Adjungerade författare**

Agata Sasor, överläkare, patologi, Skånes universitetssjukhus, Lund/Malmö

Agnes Ling, specialistläkare, patologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Allina (Angeliki) Dimopoulou Creusen, med.dr., radiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anders Hjerpe, med.dr, cytologi, Karolinska universitetssjukhuset

Anna-Lotta Hallbeck, specialistläkare, klinisk genetik och onkologi, Universitetssjukhuset i Linköping

Carlos Fernandez Moro, överläkare, patologi, Karolinska universitetssjukhuset

Caroline Williamsson, överläkare, kirurgi, Skånes universitetssjukhus, Lund

Christina Edwinsdotter, överläkare, ärftlig cancer, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Danyil Kuznyecov, patologi, Skånes universitetssjukhus, Lund/Malmö

Henning Karlsson, specialistläkare onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Henrik Edvardsson, överläkare cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Jelena Jotanovic, specialistläkare, patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Margareta Heby, med.dr, onkologi, Skånes universitetssjukhus, Lund/Malmö

Matthias Löhr, professor, gastroenterologi och onkologi, Karolinska institutet och Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Maximillian Kordes, specialistläkare, onkologi, Karolinska universitetssjukhuset

Mikael Segerlantz, docent, palliativ medicin, ASIH, Region Skåne, Lund

Pernilla Gullack, kontaktsjuksköterska, omvårdnad, Mälarsjukhuset Eskilstuna

Tina Gustavell, med.dr, universitetssjuksköterska, Karolinska Comprehensive Cancer Center, Solna/Huddinge

Torbjörn Ahl, överläkare, radiologi, Helsingborgs sjukhus

Wolf Bartholomä, överläkare, radiologi, Universitetssjukhuset i Linköping

## 25.4 Jäv och andra bindningar

Inga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från RCC Sydöst.

## 25.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Bobby Tingstedt till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på [cancercentrum.se](http://cancercentrum.se). Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från RCC:s arbetsgrupper, enskilda kliniker, läkemedelsföretag och företrädare för patienter och profession.

- Beredningsgruppen för Biobank Sverige
- Cancerföreningen PALEMA
- Dietisternas Riksförbund, DIO (dietister inom onkologi)

- Dietistnätverket ÖGI RCC Mellansverige
- Distriktssköterskeföreningen, Sverige
- NAC, Nationell Arbetsgrupp Cancerläkemedel
- NAG Prevention
- Nationella arbetsgruppen för Cancergenomik och molekylär patologi
- Nationella primärvårdsrådet
- Norra sjukvårdsregionen
- NPO kirurgi och plastikkirurgi
- Närhälsan och Primärvårdsrådet VGR
- Patient och närstående rådet Väst
- PrimärvårdsKvalitet
- Region Halland
- Region Kalmar län
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Västra Götalandsregionen
- Region Örebro
- Regionalt programområde barn och ungdomars hälsa inom Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland
- Regionernas samverkansmodell för medicinteknik
- Regionhälsan
- Roche AB
- RPO kirurgi/plastikkirurgi Stockholm
- RPO Rehabilitering Habilitering Försäkringsmedicin Stockholm  
GotlandKirurgi/plastikkirurgi Stockholm
- Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska Comprehensive Cancer Centre
- Samordningsrådet för geriatrik-palliativ medicin, Västra Götalandsregionen
- SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
- SFPO Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- Svensk förening för allmänmedicin
- Svensk förening för Palliativ Medicin
- Svensk förening för övre abdominal kirurgi



- Svensk kirurgisk förening
- Svensk sjuksköterskeförening, Sjuksköterskor i cancervård och Nationella föreningen för sjuksköterskor i Kirurgisk vård
- Sveriges Arbetsterapeuter
- Sydöstra sjukvårdsregionen
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

## BILAGA 1

# Bilddiagnostik vid pankreascancer

### DT-pankreas protokollförslag (översiktlig)

- $\geq 500$  mg jod/kg kroppsvikt, mer är bättre.
- Snabb injektion. Injektionstid max ca 30 sekunder.
- 2 kontrastfaser
- pankreasfas (sen artärfas) inkluderar hela pankreas och levern, samt vid behov torax för operabilitetsbedömning
- portovenös fas (pankreas och levern, lämpligen inkluderande nedre buk/bäcken om detta inte utförts tidigare).
- Låg kV och hög mAs (t.ex. 80–100 kV med CTDI över 10).
- Tunna rekonstruerade snitt som utgångspunkt för MPR-rekonstruktioner.
- Rekonstruktioner i 3 plan: axial + coronal + sagittal (samma snitt-tjocklek). Snitt-tjocklek 3–5 mm (överlappande).

### DT-pankreas protokollförslag (i detalj)

#### Förberedelse

Mindre mängd peroralt vatten (t.ex. 500 ml strax före undersökningen) kan ge utfyllnad av duodenum för bättre avgränsning av papillnära lesioner. Positiv peroral kontrast bör undvikas för att inte försvåra för eventuella 3D/MIP-rekonstruktioner.

#### Intravenös kontrast

##### Jodmängd

Minst 500 mg jod/kg kroppsvikt upp till åtminstone 80 kg, gärna mer jod då man fått bättre resultat både med 750 mg jod/kg [1] och 1 000 mg jod/kg, särskilt i kombination med lägre kilovolt (80 kV jämfört med 120 kV) [2].

### **Injektionstid**

Kort injektionstid är fördelaktig för kontrastuppladdning i pankreas och attenuering i kärl. Tiden bör inte överskrida 25–30 sekunder.

### **Kontrastfaser och delaytid**

För fullständig DT-utredning och differentialdiagnostik av pankreas kan det behövas en serie före intravenös kontrast, i tidig arteriell fas, i pankreasparenkymfas (senarteriell fas) och i portovenös fas, och vissa författare förordar även en sen fas [3].

Är diagnosen PDAC rimligt etablerad kan man dock begränsa den preoperativa undersökningen till pankreasparenkymfas och portovenös fas. Det är en stor fördel att använda någon form av individualiserad timing av scanningen, t.ex. med bolustracking.

För pankreasparenkymfasen optimeras delaytiden så att artärerna är maximalt attenuerande under scantiden samtidigt som pankreasparenkymet når sin högsta attenuering. Beroende på scanhastigheten är detta typiskt [kontrastpelarens längd minus 5–10 sekunder] efter trigging i bukaorta.

Ett exempel är 20 sekunder efter trigging i bukaorta vid en 30 sekunder lång kontrastpelare, vilket även optimerar upptäckten av hypervaskulära lesioner i levern.

Den portovenösa fasen har ett längre optimalt tidsfönster där man kan sikta på 60–75 sekunder efter kontrastinjektionens början, 45–60 sekunder efter trigging i bukaorta eller 20–35 sekunder efter föregående scans slut.

### **Scan**

För de patienter som genomgår preoperativ staging är stråldoshänsyn underordnat. Tvärtom bör bildkvaliteten vara så hög som möjligt för att möjliggöra findiagnostik av kärl och tumör.

Eftersom både kontrastattenuering och brus är delvis oberoende kvalitetsvariabler kan man inte enbart lägga vikt vid låg kV utan även brusnivåerna bör hållas nere, vilket kan kräva lägre pitch eller längre scantid om cirka 5–8 sekunder. Val av kV är beroende av röntgenrörets kapacitet.

Om man kan hålla nere brusnivåerna är 80kV att föredra för att öka jodattenueringen. Man bör undvika rörspänning över 120 kV. CTDI över 10 kan vara ett riktmärke för stråldosnivån.

### **Flerenergiundersökning**

Beroende på de tekniska förutsättningarna kan undersökning som utnyttjar insamling av flera energinivåer vara av värde. Man måste dock hitta en balans mellan jodattenuering och brus.

### **Rekonstruktioner**

Viktigast är att skapa en stack av tunna snitt som kan fungera som underlag för multiplanara rekonstruktioner, 3D-rekonstruktioner eller kurverade rekonstruktioner. En stack av max 1 mm tjocka snitt med 20–50 % överlapp bör skapas som underlag för multiplanara rekonstruktioner.

”Field of view” (FOV) kan täcka hela övre buken, men det kan vara en fördel att komplettera med en serie som är rekonstruerad med litet FOV över enbart pankreas och angränsande relevant kärlanatomi. Utifrån lokala rutiner kan man komplettera med rekonstruktioner i axial-, koronal- och sagittalplanen.

## **Checklista för radiologisk bedömning av pankreascancer inför MDK**

PACS/RIS/HIS/journalsystem-mjukvaror kan skilja sig åt över landet och över tid, likaså andra förhållanden som rör kommunikation och dokumentation, så det är omöjligt att peka på ett specifikt sätt att formatera den radiologiska informationen. Detta måste ske i samspel mellan de lokala aktörerna så man säkerställer att bedömningen inkluderar alla de aspekter som påverkar den preoperativa bedömningen och att informationen presenteras på ett överskådligt sätt.

Något som inte varierar däremot är vad de aktuella undersökningarna måste kunna påvisa för att ligga till grund för en korrekt stadietbedömning och operabilitetsvärdering vid MDK. Alla bedömningar behöver inte göras vid den primära granskningen, men kvaliteten på undersökningen måste vara sådan att bedömning kan ske vid MDK.

Inför MDK ska det minst ha utförts DT torax-buk. Undersökningarna ska innefatta en riktad undersökning av pankreas med hög bildkvalitet (långt brus och hög jodattenuering) i pankreasparenkymfas. Levern ska vara undersökt i portovenös fas (se bilagan ”DT pankreasprotokoll”).

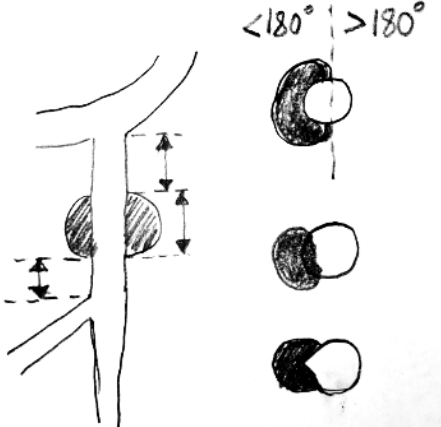
Till grund för checklistan ligger checklistan i tidigare nationella vårdprogram, rekommendationer i NCCN version 2.2022, Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template:

consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014;270:248-260.

**Punkter som ska värderas och beskrivas eller negetas**

<b>VAD ska värderas?</b>	<b>HUR ska det beskrivas?</b>	<b>VARFÖR beskrivs detta?</b>
Granskade/bedömda undersökningar	Typ av undersökning, datum, tillräcklig i kvalitet och omfattning?	Beskriv varifrån granskade/demonstrerade undersökningar kommer, datum för undersökningar, inkluderade organområden (torax, övre /nedre buk) och ev. kontrastfaser. Tillräckligt material för konklusiv bedömning eller behövs komplettering?
<b>Pankreas och gallgångar</b>		
Normalanatomi?		
Pankreas gång och parenkym	Finns gångdilatation? Abrupt avslutning av pankreasgången utan/med dilatation uppströms? Finns atrofi? Är den generell, fokalt, segmentell?	Ej avgörande för TNM, operabilitetsbedömning men ett sätt att fästa uppmärksamhet på möjliga tidiga tecken på tumör.
Gallgång	Finns abrupt avslutning av gallgången utan/med dilatation uppströms? Vidd?	Se ovan. Kan också påverka behov av gallvägsavlastning.
<b>Tumörmorfologi</b>		
Storlek	Största tvärsnittsmått i axialplanet Ej mätbar/storlek i cm	Avseende tumörens <b>storlek</b> bör man beakta ”cutoff”-nivåer i TNM 8th ed (0,5; 1; 2; 4 cm). Undvik t.ex. ”cirka 2 cm”. Välj då hellre ”knappt/drygt 2 cm”. Ange största mått.

Överväxt på annat organ?	Vilket organ? Omfattning?	
Tumörens attenuering.	Hypodens/hyperdens/isodens jämfört övrig pankreas i pankreasparenkymfas?	Isoattenuering signalerar att tumörstorleken är svårbedömd och hyperattenuering att man bör överväga annan tumörigen än PDAC.
Lokalisation	Definiera i vilken del av pankreas tyngdpunkten av tumören ligger och eventuell utbredning till angränsande delar.	<b>NCCN Guidelines ver 2.2022</b>  Caput/proc uncinatus (till höger om SMV) Collum (framför SMV/PV-konfluens) Corpus/Cauda (till vänster om SMV)
<b>Kärlanatomi</b>		
Truncus coeliacus A mesenterica superior	Normala förhållanden? Stenoser i avgångarna? Vid striktur av TC – finns kollateral arteriell försörjning via upparbetad AGD? Poststenotisk dilatation?	Dilatationen talar om stenoser som kan bli kliniskt viktiga postoperativt.
Höger leverartär Vänster leverartär A hepatica communis	* Normalt förlöpande? * ”Replaced” (avvikande avgång) * ”Accessorisk” (del av ordinarie försörjningsområde försörjs i stället av separat gren – beskriv avgångsplats)	Viktigast här är om höger leverartär har avvikande förlopp. Accessorisk (del av höger leverlob försörjs av gren från SMA) eller ”replaced” (avgår i sin helhet från SMA).
Vid komplex kirurgi: Jejunala vengrenar V gastrica sinister Vena mesenterica inferior vänster njurven	Dessa kärl kan vara aktuella vid op-fall enligt mall för nationell MDK *Läge anteriort/posteriort om SMA av första (sista i flödesriktningen) jejunala vengrenen *Vena gastrica sin. (inmyningen)	Detta är av vikt för att beräkna risker vid operationen då ev. kärlresektioner övervägs.

	i förhållande till PV/SMV konfluens) *Vena mesenterica inferior (beskriv inmynningens läge) *Retroaortal vänster njurven?	
<b>Artä rengagemang</b>		
Truncus coeliacus A hepatica communis A gastroduodenales avgång A hepatica propria A hepatica dexter/sinister A mesenterica superior A lienalis Aorta Ev. variantartärer	Negera påverkan/beskriv om det finns:  * direkt tumörkontakt mot kärlet, mindre än 180 °  * direkt tumörkontakt som omfattar kärlets cirkumferens, mer än 180 °  * tecken till kärlinväxt såsom oregelbunden vägg, lumenförsnävning, "tear-drop"  * "slöjig"/stråkig kontakt mot kärlet enligt ovan.  Beskriv kontaktens längd längs kärlet, avståndet från kärlets avgång, eventuellt påverkade kärllavgångar och avstånd till nästa fria kärllavgång.	Ev. kärlpåverkan har stor betydelse för operationsbeslut.  
<b>Venengagemang</b>		
V porta V mesenterica superior V cava inferior	Beskrivs som för artärer Bedöm/beskriv/negera dessutom eventuell trombos/ocklusion. För SMV ska avstånd/relation till första jejunala grenen/truncus gastrocolicus beskrivas.	
<b>Extrapankreatisk bedömning</b>		

<b>Metastaser</b>		
Lever	Beskriv antal, storlek, position vid metastaser < 4 st ev. oklar lesion som behöver utredas ytterligare, förslag på modalitet.	Oligometastaser i framför allt lever kan vara aktuella för kirurgi.
Lungor	Beskriv antal, storlek, position (lob), ev. oklar lesion som behöver utredas ytterligare eller observeras tätare än enligt ordinarie kontrollprogram	
Peritoneum	Beskriv om det finns ascites och/eller peritoneala metastasnoduli	I frånvaro av tecken till portalt flödeshinder kan ascites vara tecken på peritoneal karcinos även utan synliga noduli.
Paraortala lymfkörtlar (= M1)	Antal, läge	Körtlarna benämns av kirurger enligt den japanska klassifikationen. Körtlar aortokavalt ovan vänster njurven är nr 14 a och b, och räknas som regionala. Körtlar nedom vänster njurven är nr 16 och bedöms som icke-regionala, dvs. i praktiken som M1 (= njurvenen är vattendelare). Notera svårigheterna för radiologer att korrekt identifiera de olika stationerna.
Andra metastaslokaler		
Annan signifikant patologi		All typ av signifikant patologi som kan tänkas påverka beslut om pankreaskirurgi/cytostatika-behandling.

#### Förslag till struktur för standardiserat utlåtande vid MDK



	Frågor för diskussion
<b>Granskade/demonstrerade undersökningar</b>	
<b>Sammanfattning – beskriv eller negeta samtliga punkter:</b>  Tumörens storlek, läge, attenuering i pankreasparenkymfas kärkontakt (ange kärl), variantanatomi (ordinär/avvikande avgång höger leverartär), peripankreatisk lymfadenopati, metastaser (antal, organ)  Annan signifikant patologi	Målsättning: minimalistisk inledning konferens som i stora drag avgör om operabel/gränsresektabel/inoperabel
<b>TNM enligt AJCC Cancer Staging Manual, 8 upplagan (8th ed)</b>	
Skulle sammanfattningen indikera uppenbart inoperabel tumör pga. t.ex. utbredd kärpåverkan eller multipla metastaser i flera organ, så kan detaljbeskrivningen vara mer översiktlig, framför allt när det gäller kärlen.	
<b>Extrapankreatisk bedömning</b>	
<b>Tumörmorfologi</b>	
<b>Pankreas och gallgångar</b>	
<b>Kärlanatomi</b>	
<b>Artäremang</b>	
<b>Venemang</b>	

## Referenser

1. Yamashita Y, Komohara Y, Takahashi M, Uchida M, Hayabuchi N, Shimizu T, Narabayashi I. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material--a prospective randomized study. *Radiology*. 2000;216(3):718-23.
2. Loizou L, Albiin N, Leidner B, Axelsson E, Fischer MA, Grigoriadis A, et al. Multidetector CT of pancreatic ductal adenocarcinoma: Effect of tube voltage and iodine load on tumour conspicuity and image quality. *Eur Radiol*. 2016;26(11):4021-9.
3. Fukukura Y, Kumagae Y, Fujisaki Y, Yamagishi R, Nakamura S, Kamizono J, et al. Adding Delayed Phase Images to Dual-Phase Contrast-Enhanced CT Increases Sensitivity for Small Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(4):888-97.

## BILAGA 2

# Kvalitetsdokument för patologi

### PANKREAS OCH PERIAMPULLÄRA REGIONENS PATOLOGI

**Rekommendationer från KVASt-studiegruppen inom Svensk Förening  
för Patologi, hösten 2021**

**KVASt-studiegruppen för hepatopankreatobiliär patologi:**

Mikael Björnstedt, Stockholm

Olof Danielsson, Stockholm

Carlos Fernandez Moro, Stockholm

Sam Ghazi, Stockholm

Hans Glaumann, Stockholm

Anna Nedkova, Linköping

Pehr Rissler, Lund

Agata Sasor, Lund

Liselotte Sten, Göteborg

Alexei Terman

I dessa nationella riktlinjer tillhandahålls rekommendationer för hantering, inspektion och rapportering av biopsier och operationspreparat från pankreas. De utgör en sammanfattning av de viktigaste morfologiska egenskaperna hos vanliga tumörer och sjukdomar i pankreas. Rekommendationerna baseras på studiegruppens erfarenhet, belägg i litteraturen, aktuella klassificeringssystem och protokoll från Royal College of Pathologists (3:e versionen) och College of American Pathologists (version 4.0.0.0).

2021-09-06

Caroline Verbeke (ursprunglig engelsk version)

Sam Ghazi (bearbetning och uppdatering av svensk översättning)

## Innehåll

- I. Instruktioner för preparathantering (före formalinfixering)
- II. Klinisk information
- III. Instruktioner för utskärning av operationspreparat (efter formalinfixering)
- IV. Hantering av pankreasbiopsier
- V. Information som ska ingå i patologutlåtande
- VI. Rekommendationer för rapportering
- VII. SNOMED-koder
- VIII. Referenser
- IX. Lista över förkortningar
- X. Medlemmar i KVAŠT-studiegruppen
- BILAGA 1

## I. Instruktioner för preparathantering (före formalinfixering)

Operationspreparat bör skickas ofixerade till patologavdelningen för att möjliggöra provtagning från färsk vävnad till biobank. Alla strukturer eller organ i preparatet kan suturmarkeras av kirurgen, förutom de som vanligen medföljer (t.ex. resektat av vena mesenterica superior/vena portae (SMV/PV), artärer och kolon). Preparatet öppnas utmed magsäckens curvatura major och utmed duodenalväggen mitt emot Vaters ampull, efter försiktig, trubbig sondering med ett finger för att undvika att skära igenom eventuella lesioner i duodenum eller runt Vaters ampull. Om gallblåsan medföljer bör den öppnas longitudinellt. Lumen sköljs med vatten och preparatet fixeras fritt flytande under 24–48 timmar i rikligt med 10 % neutral, buffrad formalin. Det är viktigt att preparatet och i synnerhet ytan hålls intakt. Preparatet ska därför inte öppnas på något annat sätt än så som beskrivs ovan, och pankreas huvudgång och gallgången bör varken sonderas eller öppnas. Ett snitt, högst två, i axialplanet kan göras för att ta prover från vävnad till biobank. Huruvida färska vävnadsprover kan tas eller inte (till biobank eller för andra ändamål) avgörs av patologen och får aldrig äventyra diagnostiken.

Mellannålsbiopsier fixeras omedelbart i 10 % neutral, buffrad formalin (4 % formaldehyd).

## II. Klinisk information

Remitterande kliniker bör ange följande information på remissen:

1. klinisk diagnos (misstänkt tumörtyp, lokalisation och ursprung) och/eller

2. indikation för operation eller biopsitagning, och
3. provtyp (Whippleresektat, pylorusbevarande pankreatikoduodenektomi eller totalresektion, distalresektion eller central resektion).

Ytterligare medföljande organ eller strukturer (t.ex. ven, artär och mesokolon) anges och förekomst av eventuella suturmarkeringar förklaras. Om patienten har genomgått preoperativ behandling bör detta anges, och i så fall vilken.

### III. Instruktioner för utskärning av operationspreparat (efter formalinfixering)

#### 1. Orientering och inspektion

Preparatet ska orienteras och inspekteras ordentligt. Alla relevanta mått ska noteras. För ett Whipplepreparat gäller detta längden på duodenum och den distala delen av magsäcken (utmed curvatura major och curvatura minor), längden och största diametern på gallblåsan, ductus cysticus och (extrapankreatiska) gemensamma gallgången. Pankreashuvudet ska mätas i tre dimensioner, dvs. kraniokaudalt, mediolateralt och anteroposteriort. Ven- och artärresektat och mjälte ska också mätas, liksom eventuella andra organ eller strukturer i provet. Eventuella identifierade avvikelser vid inspektionen av preparatet ska registreras. För att dissekeringen ska bli optimal, måste kirurgiska suturer och clips avlägsnas försiktigt utan att skada preparatets yta, eftersom den utgör den cirkumferentiella resektionsytan.

#### 2. Identifiering och tuschmärkning av resektionsytorna

Preparat från Whipples resektion har fem transektionsytor: den proximala (gastrika) och den distala (duodenala), vilka har liten, om ens någon, klinisk betydelse, samt resektionsytorna mot SMA, på gemensamma gallgången och genom pankreashalsen. Den senare ytan är lätt att identifiera eftersom den visar ett bart pankreasparenkym och innehåller pankreas huvudgång (Wirsungsgång) som ofta är dilaterad och därför lätt att se. Gemensamma gallgångens extrapankreatiska del kan enkelt hittas genom att följa SMV-fåran (se nedan) 1–2 cm kranialt.

De cirkumferentiella ytorna (bild 1) identifieras enklast på följande sätt:

- *Resektionsyta vid SMV-fåran* finns precis under pankreatiska transektionsytan och löper något snett utmed pankreashuvudets mediala sida. Den är vanligen mjuk och lätt blank, och omges ofta på någon av sidorna av flera clips eller suturer på små vener. Om en venresektion har utförts, hittas vensegmentet i anslutning till SMV-fåran. Det rekommenderas att den resekerade venen

tuschmarkeras med en annan färg för att underlätta identifiering när preparatet har skivats och vid den mikroskopiska undersökningen.

- *Resektionsyta mot SMA* ligger på den vänstra posteriora sidan om SMV-fåran och är i motsats till den senare grov, fibrös och ofta oregelbunden. Den tenderar att vara kilformad, dvs. smalnar av mot pankreashuvudets kraniala sida och är bredare mot den nedre polen.

- *Posterior resektionsyta* är den fibrösa men relativt mjuka, platta ytan bakom pankreashuvudet som sträcker sig från ytan mot SMA till den posteriora duodenalväggen.

- *Anterior pankreasyta* är inte en resektionsyta utan en fri anatomisk yta vänd mot den mindre bursan. Den sträcker sig från SMV-fåran till den anteriora duodenalväggen. Den är vanligen mjuk men kan ibland vara övertäckt med fettvävnad. Tumörgenombrott av denna yta kan ha prognostisk betydelse och den anteriora ytan ska därför ingå i bedömningen.

- Ytan på den mjukvävnad som omger den del av extrapankreatiska gallgången som medföljer i preparatet representerar också en cirkumferentiell resektionsyta. Denna kallas ibland *periduktala resektionsytan* eller radiella resektionsytan på gallgången.

Dessa ytor bör tuschmärkas enligt en överenskommen färgkod. Övriga eventuella resektionsränder, t.ex. på vensegment eller artärresektat, ska tuschmarkeras i en annan färg och anges i den makroskopiska beskrivningen.

Av de cirkumferentiella resektionsytorna är ytan mot SMA den enda egentliga transektionsytan, dvs. där kirurgen skär igenom vävnad – i detta fall den mjukvävnad som angränsar till SMA. Den posteriora ytan och ytan mot SMV är s.k. dissektionsytor, där kirurgen trubbigt dissekerar vävnaden utmed ett anatomiskt plan. Data indikerar att tumörengagemang av transektionsytor (där lymfkärl delas) är associerat med en signifikant kortare överlevnad än engagemang av dissektionsytor [1].

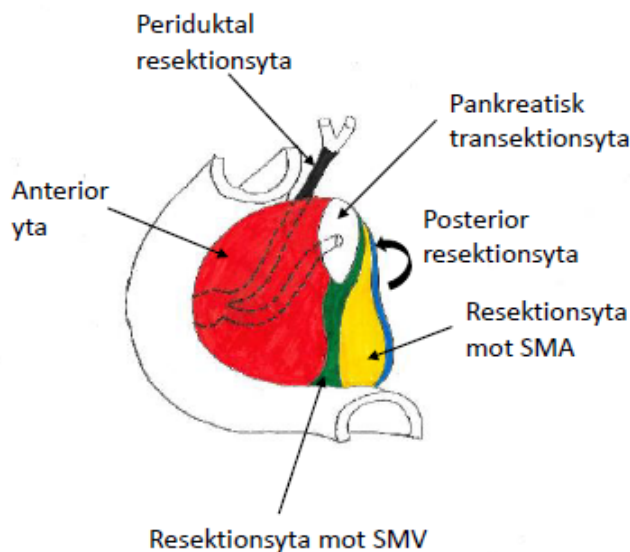


Bild 1. Cirkumferentiella resektionsytor och ytor på preparat från pankreatikoduodenektomier.

Orientering av preparat från distala pankreatektomier baseras på mjältartärens position, som löper utmed pankreaskroppens och pankreassvansens kraniala sida. Ytorna på denna typ av preparat består av transektionsytan på pankreas samt pankreaskroppens och pankreassvansens anteriora och posteriora ytor, vilka också bör tuschmarkeras enligt en överenskommen färgkod.

Vid kronisk pankreatit kan preparat från duodenumbevarande operationer enligt Beger bestå av oregelbundna vävnadsfragment, som inte kan orienteras närmare. Deras ytor kan tuschmarkeras med en färg.

### 3. Axiell skivningsteknik

För närvarande används olika utskärningstekniker runt om i världen för preparat från pankreatikoduodenektomier, inklusive snittning utmed pankreasgångens och gallgångens plan eller perpendikulärt till pankreaskroppens longitudinella axel (såsom en limpa). Den axiella skivningstekniken (bild 2) erbjuder ett antal viktiga fördelar och används i allt större utsträckning, och den rekommenderas i dessa nationella riktlinjer [2]. Denna metod medger en detaljerad bedömning av den lokala anatomin och direkt jämförelse med fynden på preoperativa röntgenbilder. Den är lätt att utföra och kan användas utan hänsyn till patologin i preparatet. Den medger också inspektion av preparatets hela yta, dvs. av alla cirkumferentiella resektionsytor på varje preparatskiva. De resulterande axiella preparatskivorna är lätta att ta bitar från, antingen standardmässiga eller till storsnitt.

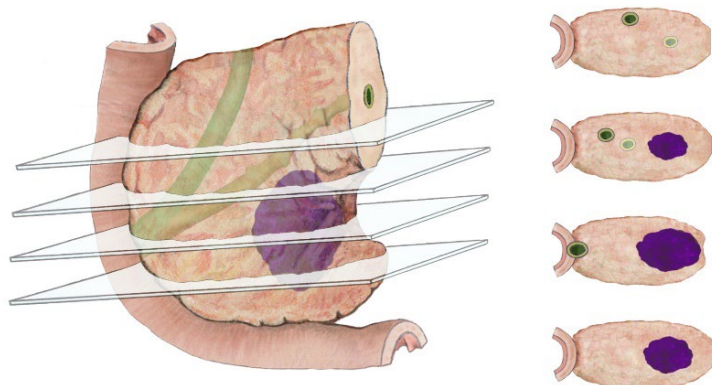


Bild 2. Seriell skivning av ett preparat från en pankreatikoduodenektomi utmed axialplanet.

Axiell skivning underlättas om man avlägsnar gallblåsan och distala duodenum under pankreashuvudets nivå. Därför rekommenderas att bitar tas före axiell skivning från: den proximala (gastriska eller duodenala) och den distala (duodenala) resektionsranden, pankreatiska transektionsytan, resektionsranden på gemensamma gallgången samt gallblåsan och ductus cysticus.

Preparatet kan sedan skivas i axialplanet (dvs. perpendikulärt till duodenums längsaxel) genom hela pankreashuvudet (bild 2). Preparatskivorna bör inte vara mer än 3 mm tjocka, eftersom de naturliga anatomiska strukturerna är av denna storleksordning (en normalstor huvudgång mäter 2–3 mm i diameter). Detta resulterar i de flesta fall i minst tolv skivor. Preparatskivorna läggs ut i följd, med den mest kraniala överst så att den kaudala snittytan hamnar mot betraktaren (sett underifrån såsom på DT-bilder enligt bild 3). Fotografier tas i detta skede, inklusive en översiktssbild med alla skivor och en närbild av åtminstone de skivor som innehåller tumören och eventuella andra lesioner.



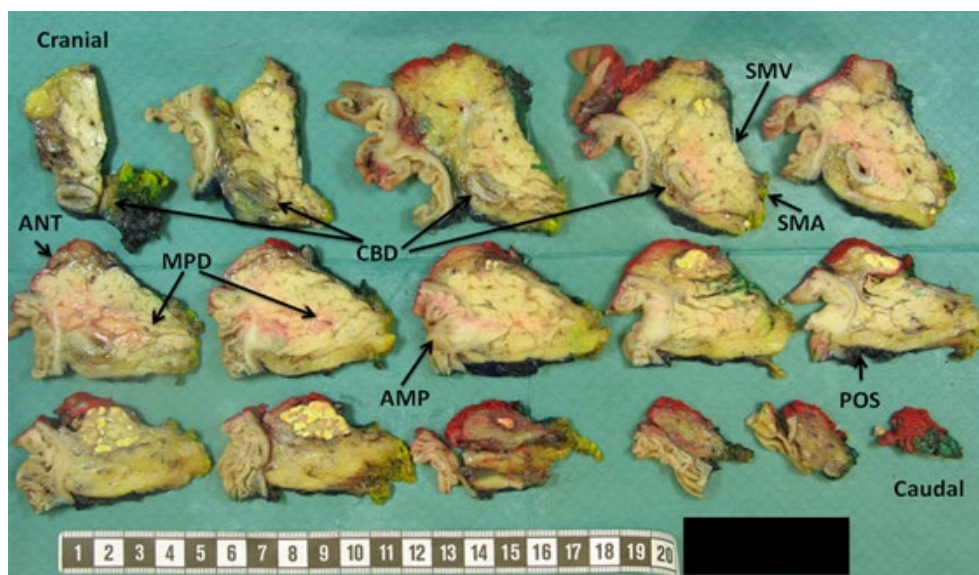


Bild 3. Visning av axiella skivor från ett pankreatikoduodenektomipreparat: Sexton seriella preparatskivor uppräddade från den kraniala änden (övre vänstra hörnet) till pankreashuvudets kaudala begränsning (nedre högra hörnet). Den gemensamma gallgången (CBD) kan följas hela vägen från översta skivan till Vaters ampull (AMP). Den normalstora huvudgången (MPD) syns också. Notera förekomsten av en liten cancer vid och under Vaters ampull, med god marginal till den anteriora ytan (ANT: tuschmarkerad med rött), SMV-ytan (grönt), SMA-ytan (gult) och den posteriora resektionsytan (POS: blått). Ett område med fettnekros ses i den anteriora peripankreatiska vävnaden vid och kaudalt om ampullens nivå.

Preparat från distala pankreatektomier ska snittas i 3 mm tjocka skivor utmed sagittalplanet, dvs. perpendikulärt till pankreaskroppens longitudinella axel. För totala pankreatektomier rekommenderas ett kombinerat tillvägagångssätt med axiell skivning av pankreashuvudet och sagittal skivning av pankreaskroppen och pankreassvansen.

Pankreashuvudet är den del av pankreas som ligger till höger om SMV:s vänstra gräns. Processus uncinatus betraktas som en del av pankreashuvudet. Pankreaskroppen är belägen mellan SMV:s och aortas vänstra begränsningar. Pankreassvansen ligger mellan aortas vänstra gräns och mjälthilus.

#### 4. Inspektion av det uppskivade preparatet

Tumörens utseende ska beskrivas (t.ex. färg, struktur eller avgränsning), liksom lokaliseringen. Den senare är av största vikt för klinisk-patologisk korrelation och identifiering av cancers ursprung (dvs. pankreas, Vaters ampull eller gemensamma gallgången) [3]. Lokalisation inuti pankreashuvudet (t.ex. dorsomediala halvan, främre laterala sidan) noteras, liksom det spatiala förhållandet till de viktigaste anatomiska strukturerna (Vaters ampull, duodenalvägg, intra-/extrapankreatisk gallgång, peripankreatisk mjukvävnad, SMV m.m.). Tumörens kraniokaudala utbredning bestäms genom att inspektera de skivor som bedöms innehålla tumör (t.ex. skiva 3–8). Den kraniokaudala längden kan fås genom enkel beräkning (pankreashuvudets

kraniokaudala längd dividerad med totala antalet preparatskivor, multiplicerat med antalet skivor med tumörens utbredning). De två tumördimensionerna i axialplanet mäts i preparatskivan där tumören har störst utbredning. Tumörens minsta avstånd till närmaste resektionsränder och ytor på preparatet bedöms vid detta tillfälle, även om mikroskopisk bekräftelse och exakt mätning krävs senare. Eventuella ytterligare avvikelser som identifieras i pankreas eller andra strukturer i preparatet beskrivs.

## 5. Tillvaratagande av material till mikroskopi

Det rekommenderas att minst ett storsnitt tas från den preparatskiva där tumören är som störst och uppvisar tydligast förhållande till strukturer som är betydelsefulla för korrekt T- och R-stadieindelning. Kriterierna för stadieindelning av cancer i pankreas, Vaters ampull, distala gallgången och duodenum skiljer sig åt och behöver övervägas separat [4]. Riklig bäddning av material rekommenderas, eftersom cancer i pankreashuvudet vanligen är dåligt avgränsad [5] och förhållandet mellan tumörens invasionsfront, andra strukturer och resektionsytorna ofta är svårt att bedöma. Antalet tagna bitar har direkt inverkan på korrekt bedömning av radikalitet [6]. För att kunna verifiera och korrigera tumörens kraniokaudala dimension bör bitar även tas från preparatskivorna kranialt och kaudalt om dem som innehåller tumörens makroskopiskt synliga övre och nedre begränsning [7]. Fler bitar kan behövas om ytterligare vävnader eller strukturer (t.ex. vensegment) finns i preparatet, för att undersöka förhållandet mellan dessa och tumören. Material ska även bäddas från omgivande pankreasparenkym, Vaters ampull och gallgång. Likaså tas snitt från transektionsytor på eventuella medföljande resektat av SMV/VP eller suturmarkerade artärer.

Efter neoadjuvant behandling är tumören ofta till stor del ersatt av fibros, och den makroskopiska avgränsningen kan vara nästintill omöjlig att göra. Bäddning av hela pankreas rekommenderas i sådana fall [8].

## 6. Bäddning och lokalisering av lymfknutor

Lymfknutor dissekeras inte ut från preparatet utan lämnas i stället intakta och bäddas tillsammans med omgivande vävnad. Allt material från lymfkörtlar bör tillvaratas. Tuschmarkeringen på preparatets yta som täcker lymfknutorna medger bestämning av de olika lymfkörtelstationerna som definierats av UICC eller Japan Pancreas Society (JPS), enligt tabell 1 och bild 4.

Perigastriska lymfknutor kan dissekeras från den perigastriska fettvävnaden utmed curvatura major och curvatura minor, och bäddas separat. Ibland kan

en eller två lymfknutor finnas i den sparsamma fettvävnaden som angränsar till distala duodenum i ett Whipplepreparat.

Enligt TNM, 8:e upplagan, har inte den exakta lymfkörtelstationen någon betydelse för stadiindelningen eftersom tumörens engagemang av vilken regional lymfkörtelstation som helst ska rapporteras som N1 eller N2 beroende på antal lymfkörtlar [4]. De lymfknutor som betraktas som regionala för olika tumörlokaler sammanfattas i tabell 2. Som en del av det kirurgiska ingreppet kan ytterligare lymfkörtelstationer mottas separat, t.ex. från station 8, truncus coeliacus eller aortokavala lymfkörtlar. De senare lymfknutorna är icke-regionala, och tumörens engagemang av dessa motsvarar därför inte N1 utan M1. Lymfknutor från ligamentum hepatoduodenale, truncus coeliacus och station 8 är regionala för cancer i pankreashuvudet, medan lymfkörtlar från mjälthilus endast är regionala för cancer i pankreaskroppen och pankreassvansen [4].

Preparat från Whipples resektion innehåller i genomsnitt minst 15 lymfknutor. Detta har godkänts som en kvalitetsnorm [9] med tanke på att antalet bedömda lymfknutor påverkar överlevnaden [10, 11]. Lymfkörtelratio (antal positiva körtlar i förhållande till totalantalet) liksom totalantalet positiva körtlar har prognostiskt värde för pankreas-, gallgångs- och ampullcancer [10, 12-14]. Direktinvasion av tumör i en lymfkörtel klassas som N1 enligt TNM [4].

**Tabell 1. (4, 15): Klassificering av lymfkörtelstationer enligt Japan Pancreas Society (JPS) och UICC**

Lymfkörtelstationer enligt JPS	Motsvarande lymfkörtelstationer enligt UICC	Position i preparatskivor från PDE eller DPE
6	Infrapyloral	Superior: i skivor kranialt om pankreashuvudets övre begränsning
8	Arteria hepatica communis	Ej tillämpligt (medföljer inte i preparatet, mottas separat)
9	Coeliacus	Ej tillämpligt (medföljer inte i preparatet, mottas separat)
10	Mjälthilus	Mjälthilus
11	Superior/utmed mjältartär	Utmed övre begränsningen av pankreaskroppen/pankreassvansen
12	Ligamentum hepatoduodenale (portal/gallgång)	Utmed gemensamma gallgångens extrapankreatiska del (12b2 = utmed gallgången), eller medföljer inte i preparatet utan mottas separat (andra stationer 12)
13	Posterior pankreatikoduodenal	Utmed posterior yta

14	Övre mesenterialkär	Utmed resektionsytorna SMV (14A) och SMA (14V)
16	Paraaortal	Ej tillämpligt (medföljer inte i preparatet, mottas separat)
17	Anterior pankreatikoduodenal	Utmed anterior yta
18	Inferior	Inferior: i skivor kaudalt om pankreashuvudets nedre begränsning

Förkortningar: DPE: distal pankreatektomi, JPS: Japan Pancreas Society, PDE: pankreatikoduodenektomi, SMA: arteria mesenterica superior, SMV: vena mesenterica superior, UICC: Union International Contre le Cancer.

**Tabell 2. (4): Regionala lymfkörtelstationer för cancer i pankreas, Vaters ampull, distala gallgången och duodenum**

Lymfkörtelstation	Pankreas	Ampull	Gemensamma gallgången	Duodenum
Superior (11)	x	x	x	x
Inferior (18)	x	x		
Anterior pankreatikoduodenal (17)	x	x	x	x
Posterior pankreatikoduodenal (13)	x	x	x	x
Ligamentum hepatoduodenale (portal/gallgång) (12)	x	x	x	x
Övre mesenterialkär (14)	x	x	x	x
Mjälthilus (10)	x (enbart kropp och svans)			
Coeliacus (9)	x (enbart huvud)	x	x	

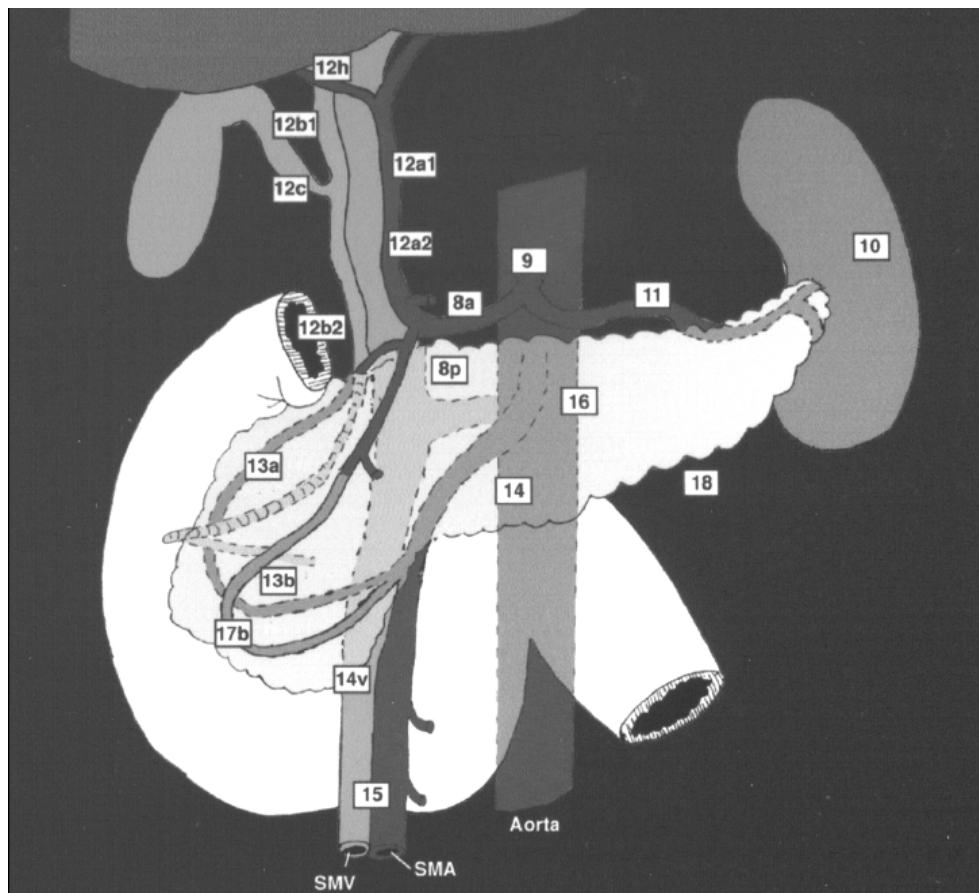


Bild 4 Lokalisering av de olika lymfkörtelstationerna enligt Japan Pancreas Society (JPS) (15, 16).

## IV. Hantering av pankreasbiopsier

Mellannålsbiopsiernas antal och längd registreras liksom eventuell fragmentering av vävnaden. Biopsierna bäddas i paraffin, snittas och färgas med hematoxylin och eosin. Flera extrasnitt prepareras och sparas ifall specialfärgningar behöver beställas.

## V. Information som ska ingå i patologutlåtandet

### 1. Duktalt adenokarcinom och dess varianter

Den *histologiska tumörtypen* anges enligt WHO:s klassificering [15]. Duktalt adenokarcinom, som motsvarar cirka 90 % av alla pankreastumörer, graderas som högt, medelhögt eller lågt differentierat, enligt kriterierna som beskrivs i tabell 3. Tumören graderas enligt det lägst differentierade området, utan hänsyn till dess förekomst [15-17].

De flesta duktala adenokarcinom är av pankreatobiliär typ även om intestinal typ (5–10 %) också förekommer. Histologiska växtmönster såsom klarcelligt,

storkörtligt, cystisk-papillärt eller ”foamy-gland”-typ har ingen bekräftad prognostisk signifikans och inkluderas inte i WHO:s klassifikation [15, 18].

**Tabell 3. (17, 18): Histopatologisk gradering av duktalt adenokarcinom i pankreas\***

Tumör Grad	Glandulär differentiering	Mucinproduktion	Mitoser (per 10 HPF)	Nukleära egenskaper
Grad 1	Högt differentierad	Riklig	5	Liten pleomorfism, polär ordning
Grad 2	Medelhögt differentierade gångliknande strukturer och tubulära körtlar	Oregelbunden	6–10	Måttlig pleomorfism
Grad 3	Lågt differentierade körtlar, abortiva mukoepidermoida och pleomorfa strukturer	Abortiv	> 10	Markerad pleomorfism och ökad storlek

\* Den sammantagna graden bestäms av parametern med högst grad (18).

*Varianter* av duktalt adenokarcinom är däremot viktiga att känna igen och rapportera, dvs. adenoskvamöst karcinom, kolloid cancer, medullärt karcinom, odifferentierat karcinom och odifferentierat karcinom med osteoklastliknande jätteceller. Skälet är att de i sitt kliniska förlopp kan skilja sig från konventionellt duktalt adenokarcinom [15]. Det är också viktigt att bedöma huruvida en invasiv cancer har utgått från en intraduktal papillär neoplas (IPMN) eller mucinös cystisk neoplas (MCN) eftersom detta kan innebära en betydligt bättre prognos (se vidare nedan) [18].

*Tumörstadium* rapporteras enligt AJCC/UICC:s TNM-stadieindelning av tumörer [4]. Notera här skillnaden mellan TNM7 och TNM8 där T-stadium i den sistnämnda versionen i huvudsak baseras på tumörstorleken. Om mer än en invasiv cancer påträffas bör preparatet klassas efter den cancer som har högst T-stadium. Enligt TNM används då m för multipla tumörer och antalet kan skrivas inom parentes (t.ex. pT2 (m) eller pT2 [3] om tre tumörer). Vid flera tumörer bör varje tumörhärds storlek anges.

Förekomsten av perineural, lymfatisk och vaskulär tumörspridning registreras. Dessutom beskrivs överväxt på eventuellt medföljande resektat av namngivet kärl såsom SMV eller PV med infiltrationsdjup (adventitia, media, intima eller till lumen).



Förekomst av invasivt karcinom mindre än 1 mm från en resektionsrand registreras som R1 och korrelerar med förkortad överlevnaden [1, 2, 6, 19, 20]. Om man använder ett standardiserat protokoll med adekvat bäddning av vävnad påträffas engagemang av resektionsytor i mer än 75 % av pankreascancerfallen [6, 19, 20]. Eftersom den anteriora pankreasytan motsvarar en äkta anatomisk yta snarare än en resektionsrand, måste denna yta genombrytas av en invasiv tumör (0 mm avstånd) för att ytan ska betraktas som engagerad [2, 9]. Det är omdiskuterat huruvida tumörväxt i lymfkärl, vener, perineuralt eller i en lymfkörtel vid en resektionsyta ska betraktas som R1. Om sådan tumörväxt ligger till grund för R1-klassifikation bör detta tydligt framgå av utlåtandet [9]. Begreppen ”radikal”/”icke-radikal” eller ”kurativ”/”icke-kurativ” rekommenderas inte. Det förra syftar på en annan, mer omfattande kirurgisk åtgärd

Svar på operationspreparat vid pankreatiskt duktalt adenokarcinom efter *neoadjuvant behandling* ska omfatta en bedömning av tumörens krympningsgrad. Flera system för detta har föreslagits (översikt i 23), men rekommendationen är att använda ett fyrgradigt system för utbredning av restkarcinom efter neoadjuvant behandling (tabell 4), eftersom det är enkelt och lätt att tillämpa [21]. Acellulära mucinsjöar räknas inte som resttumör men bör leda till att man noggrant söker efter viabla tumörceller. Efter neoadjuvant behandling bedöms inte differentieringsgraden hos restcancer, eftersom denna påverkas av behandlingsinducerade förändringar. Det finns för tillfället inget adekvat, evidensbaserat kriterium för att rapportera resektionsytornas status. Man bör därför undvika att kategoriskt diagnostisera R0 eller R1, utan i stället endast ange minimumavstånd. Förekomst av acellulära slemsjöar vid resektionsytorna bör beskrivas [9].

**Tabell 4. (Anpassad från 24): Gradering av tumörkrämpning efter neoadjuvant behandling av pankreascancer (enligt College of American Pathologists, 2016)**

Grad	Andelen viabel resttumörvävnad
0	Ingen viabel resttumör (histologiskt fullständigt svar)
1	Markerat svar: minimal restcancer med enstaka celler eller små grupper av cancerceller
2	Måttligt svar: restcancer överskuggas av fibros
3	Dåligt/inget svar: extensiv restcancer

Differentialdiagnos:

- *Kronisk (obstruktiv) pankreatit*: Distinktionen mellan invasivt karcinom och reaktivt förändrade gångar eller acinära strukturer kan ibland vara svår, särskilt i fryssnitt och pankreasbiopsier eller vid den pankreatiska transektionsytan. För att undvika diagnostiska svårigheter vid den sistnämnda kan man bädda vävnadsskivan intill den äkta resektionsytan, eftersom den senare ofta är av dålig kvalitet på grund av hopklämning och/eller diatermiartefakt.

Följande fynd talar för invasivt adenokarcinom [22]:

- oregelbunden fördelning av gångar och körtlar, dvs. utan igenkännbar lobulär ordning
- körtlar i omedelbar närhet till kärl med muskelvägg
- perineural eller vaskulär tumörspridning
- körtlar med ofullständigt lumen
- enskilt liggande celler
- 4:1-regeln: anisonukleos med minst fyrfaldig skillnad i kärnstorlek mellan cellerna som utkläder samma körtelstruktur
- stora, oregelbundna nukleoler
- intraluminalt, nekrotiskt debris
- mitoser, i synnerhet om de är atypiska.

De allra flesta duktala adenokarcinom uttrycker cytokeratinerna 7, 8, 18 och 19 (tabell 5). Andra markörer som kan påvisas är CEA (karcinoembryonalt antigen, monoklonalt och polyklonalt), CA 19-9 och CA 125. Immunfärgning för SMAD4 visar bortfall i ungefär 55 % av duktala adenokarcinom och bevarad infärgning i reaktiva gångar. Överuttryck av p53 förekommer i 50–75 % av alla duktala adenokarcinom medan inmärkning för p16 saknas i 90 %. Man bör komma ihåg att dessa markörer inte alltid är tillförlitliga när det gäller



att skilja mellan reaktiva förändringar och cancer, särskilt inte om de tillämpas på en enda körtel eller ett litet kluster med körtlar (t.ex. i biopsimaterial).

**Tabell 5. Immunhistokemisk profil för duktalt adenokarcinom i pankreas (24)**

Antikropp	Procentandel positiva vid duktalt adenokarcinom i pankreas
CK7	100
CK8, CK18	100
CK19	100
CK20	28
MUC1	87
MUC2	9
MUC5AC	70
MUC6	24

Kroniska inflammatoriska förändringar, atrofi och fibros som observeras i resektionspreparat från pankreascancer representerar i de flesta fall obstruktiv pankreatit snarare än pre-existerande, äkta kronisk pankreatit. För att undvika förväxling och feltolkning ska förändringar såsom vid obstruktiv pankreatit inte bara rapporteras som ”kronisk pankreatit” eftersom detta kan missförstås av kliniska kollegor som pre-existerande kronisk pankreatit, dvs. ett tillstånd som predisponerar för pankreascancer.

Distinktionen mellan *adenokarcinom i Vaters ampull, i gallgång eller i duodenum* baseras nästan uteslutande på makroskopiska fynd, dvs. lokalisering av tumörens epicentrum [3]. Man bör ha i åtanke att duktalt adenokarcinom i pankreas anses härröra från pankreasgångsystemets perifera förgreningar och inte från Wirsungs gång (förutom i samband med IPMN enligt nedan). Eftersom histologin i huvudgången och gallgången är lika, måste man vara noggrann för att gallgångscancer som växer i och runt intrapankreatiska gallgången inte ska rapporteras som duktalt adenokarcinom utgåendet från pankreas. Förekomsten av en prekursorlesion kan underlätta. Denna påträffas oftast i form av ett adenom i samband med ampullär cancer (i mer än 80 % av fallen). Preexisterande neoplasi i samband med cancer i distala gallgången är betydligt mindre vanligt (10–33 %) och förekommer snarare som dysplasi i slät slemhinna än en polypös lesion. Det diagnostiska värdet av pankreatisk intraepitelial neoplasi som belägg för adenokarcinomets ursprung i pankreas är begränsat, eftersom PanIN-1 eller -2 är ett vanligt fynd hos befolkningen i allmänhet, i synnerhet över 50 års ålder, och kan förekomma samtidigt som icke-pankreasutgången cancer.

Intestinalt differentierad ampullcancer innebär bättre prognos än pankreatobiliärt differentierad [23]. Intestinal differentiering förekommer inte endast vid ampullär cancer och pankreascancer utan även vid cancer i distala gallgången. Denna fenotyp medger därför inte exakt distinktion mellan de tre tumörtyperna. Intestinalt differentierade adenokarcinomer tenderar att vara CK20-, CDX2- och MUC2-positiva, medan pankreatobiliärt differentierade tumörer vanligen är CK7- och MUC1-positiva, men negativa för CDX2. Det finns i nuläget inte heller några immunhistokemiska markörer för att säkert skilja mellan pankreatobiliärt differentierad cancer som utgår från ampulla, från pankreas eller från distal gallgång.

## 2. Pankreatisk intraepitelial neoplas (PanIN)

Lesionen pankreatisk intraepitelial neoplas (PanIN) definieras som en icke-invasiv epitelproliferation i små pankreasgångar som kan vara premalign och utvecklas till invasivt duktalt adenokarcinom. Tidigare termer såsom duktal hyperplasi, hypertrofi, metaplas och dysplasi ska inte längre användas. PanIN har fram till nyligen indelats på följande sätt [24]:

*PanIN-1A/B*: Minimal cytologisk och strukturell atypi. Högt mucinöst cylinderepitel med runda till ovala, basalt placerade kärnor. Inga mitotiska figurer. PanIN-1A-lesioner är platta, och PanIN-1B är papillära i sin uppbyggnad.

*PanIN-2*: Måttlig cytologisk och strukturell atypi. Epitelet är mer cellrikt och uppvisar polaritetsstörning, pseudostratifiering samt förstörade och hyperkromatiska kärnor. Enstaka normala och ej lumennära mitoser kan förekomma. Vanligen papillär i sin uppbyggnad.

*PanIN-3*: Markerad cytologisk och strukturell atypi. Stora hyperkromatiska kärnor, uttalad förlust av cellulär polaritet, dystrofiska bägarceller, prominenta nukleoler, atypiska och/eller luminala mitosfigurer. Vanligen papillär eller mikropapillär uppbyggnad med eventuellt kribriforma strukturer och intraluminalt nekrotiskt debris.

Sedan ett konsensusmöte 2015 rekommenderas en nyare terminologi med indelning i endast lågradig (tidigare PanIN-1A till 2) eller högradig typ (tidigare PanIN-3) [25].

Differentialdiagnoser omfattar huvudsakligen reaktiva epitelförändringar i pankreasgångar, invasivt adenokarcinom (i synnerhet på biopsimaterial) och cancerisering av gångar. PanIN är en mikroskopisk lesion som vanligen inte uppvisar äkta papiller och är av gastrisk typ, inte intestinal (MUC1-, MUC5AC- och MUC6-positiv, MUC2-negativ). De sistnämnda egenskaperna gör det

lättare att skilja PanIN från IPMN (se nedan) [26]. En abrupt övergång från höggradigt dysplastiskt epitel till normalt epitel talar för cancerisering.

Förekomst av PanIN-3 vid transektionsytan ska rapporteras även om det är oklart ifall fyndet får några konsekvenser för behandlingen. Enligt en studie har PanIN-3 vid transektionsytan ingen prognostisk betydelse om pankreasresektionen utförs för duktalt adenokarcinom ([27].

Eftersom PanIN-1 och -2 är vanliga hos befolkningen i allmänhet [28], i synnerhet i åldersgruppen över 50 år, kan inte förekomsten av dessa lesioner användas som belägg för att en cancer som växer i pankreashuvudet har sitt ursprung i pankreas.

### 3. Intraduktal papillär-mucinös neoplasi (IPMN)

Denna lesion karakteriseras, som namnet antyder, av en intraduktal, neoplastisk proliferation av mucinproducerande epitel som växer i papillära formationer. De två sistnämnda egenskaperna kan emellertid variera och områden med minimal mucinproduktion eller papillärknippen ("papillary tufts") kan påträffas. Lesionen kan engagera huvudgången, sidogångarna eller båda. Den kan förekomma som en lokaliserad lesion, men är ofta multifokal och kan omfatta stora delar av, eller ibland hela, pankreas gångsystem. IPMN-lesioner kräver utförlig undersökning, ibland av hela lesionen, för att utesluta övergång in i invasivt adenokarcinom. Eventuella solida eller mucinösa områden ska prioriteras för provtagning. Fullständig bäddning kan behövas i vissa fall, särskilt av de som uppvisar omfattande höggradig dysplasi [28].

Distinktionen mellan IPMN av *huvudgångstyp*, *sidogångstyp* kontra *blandad typ* baseras på kombinerad makro- och mikroskopisk undersökning. Det finns belägg för att IPMN av sidogångstyp har en bättre prognos än huvudgångstypen.

Mikroskopiskt klassificeras IPMN i enlighet med den dominerande typen av neoplastiskt epitel i *intestinal typ*, *gastrisk (foveolär) typ*, *pankreatobiliär typ* och den sällsynta *onkocytära typen* [15] (tabell 6). Olika epiteltyper kan påträffas inom samma lesion. Den gastriska typen ses vanligen i sidogångs-IPMN.

**Tabell 6. (Modifierad från 17) Morfologiska och immunhistokemiska karakteristika vid olika typer av IPMN**

Typ	Histologi	Immunhistokemi
Intestinal	Villös uppbyggnad, cigarrformade kärnor, apikalt mucin, bägarceller.	+ MUC2, MUC5AC, CDX2 - MUC1, MUC6
Gastrisk	Svagt eosinofilt epitel, basala kärnor, apikalt mucin. Ofta låggradig dysplasi.	+ MUC5AC - MUC1, MUC2, MUC6, CDX2
Pankreatobiliär	Komplexa arboriserande papiller, ibland kribiform uppbyggnad, runda kärnor med prominenta nukleoler. Vanligen höggradig dysplasi.	+ MUC1, MUC5AC, MUC6 - MUC2, CDX2
Onkocytär	Komplexa papiller med övergång i kribiforma eller solida strukturer, intraepiteliala lumen, onkocytärt epitel. Vanligen höggradig dysplasi.	+ MUC1, MUC6 - MUC2, MUC5AC, CDX2

Dysplasigraden vid IPMN fastställs efter graden av cytologisk och strukturell atypi och rapporteras som låggradig (tidigare låggradig och måttlig) eller höggradig (tidigare höggradig/carcinoma in situ. De äldre termerna ”IPMN-adenom” och ”IPMN-borderline” ska inte längre användas [25].

Dysplasigraden vid IPMN är ytterst viktig vid undersökning av intraoperativa fryssnitt från pankreatiska transektionsytan. Förekomsten av höggradigt dysplastisk IPMN kan leda till att man överväger utvidgad kirurgisk resektion. Ibland saknas till stor del gångepitelet i fryssnittet, varvid alla alternativ för att visualisera eventuellt kvarvarande epitel bör uttömmas (nedsnittning och vändning av vävnadsblocken 180 grader). Om detta misslyckas ska möjligheten att undersöka ett nytt vävnadsprov diskuteras med kirurgen [29, 30].

IPMN är en makroskopiskt påvisbar lesion som mikroskopiskt omfattar äkta, välutvecklade papillära strukturer med en fibrovaskulär kärna. Förekomsten av rikligt med lumnalt mucin och positiv immunhistokemisk inmärkning för MUC2 tyder snarare på IPMN än PanIN [31]. Enstaka lesioner som är svåra att kategorisera (t.ex. av gastrisk typ med viss grad av papillär veckning och engagemang av sidogångar) beskrivs bäst genom att bara nämna förändringens storlek och dysplasigrad. Differentialdiagnosen vid IPMN omfattar även mucinös cystisk neoplasia (se nedan).

Malign transformation av IPMN kan innebära övergång i konventionellt adenokarcinom eller mucinös (”kolloid”) cancer. Den senare har ett bättre utfall och är associerad med IPMN av intestinal typ, medan konventionellt

duktalt adenokarcinom uppstår till följd av malign transformation av den pankreatobiliära eller gastriska typen.

En annan tumörentitet som karaktäriseras av intraduktal växt är *intraduktal tubulopapillär neoplasi (ITPN)*. Till skillnad från IPMN producerar denna tumör vanligtvis inte rikligt med mucin och förekommer ofta som flera, relativt välavgränsade, solida noduli inuti dilaterade gångar. Histologiskt visar dessa ett övervägande tubulärt eller kribriformt växtmönster och vanligen höggradig dysplasi men få eller inga papillära strukturer. Associerad invasiv cancer påträffas i cirka 40 % av fallen [15].

Vid rapporteringen av IPMN på operationspreparat rekommenderas att man anger lesionens lokalisation och totala storlek, största cystans storlek och maximala diametern på pankreas huvudgång. Vid multifokala tumörer bör antalet foci, deras lokalisation och storlek beskrivas. Förutom dysplasigraden bör utbredningen av höggradig dysplasi anges som fokal (< 25 % av tumören), betydande (25–75 %) eller diffus (> 75 %), om det finns sådan. Om huvudgången är engagerad rekommenderas att man anger längden och maximal diameter på tumörengagemanget. Hur mycket av tumören och omkringliggande parenkym som bäddats bör också ingå i svaret [32].

Vid samtidig invasiv cancer bör anges om denna står i förbindelse med IPMN-lesionen (utgår ifrån denna) eller om den är separat och på vilket avstånd den i så fall ligger från den intraduktala komponenten. För unifokal cancer bör den största diametern anges. För multifokal cancer vid IPMN bör både maximal storlek på största tumören och övergripande storleken på alla invasiva härdar noteras [33].

#### 4. Mucinös cystisk neoplasi (MCN)

Över 95 % av patienterna med MCN är kvinnor och dessa är ofta yngre än de som drabbas av IPMN eller duktalt adenokarcinom. MCN är betydligt vanligare i pankreaskroppen och pankreassvansen än i pankreashuvudet. MCN är en solitär tumör utan förbindelse med gångsystemet. En viktig diagnostisk egenskap är förekomsten av stroma av ovarialtyp som vid immunfärgning är positivt för östrogenreceptorprotein (25 % av fallen) eller progesteronreceptorprotein (50–75 %). MCN-tumörer är vanligtvis välavgränsade och omgivna av ett lager fibrös vävnad av varierande tjocklek. Dysplasin i det neoplastiska mucinösa epitelet graderas som låggradig (tidigare låggradig och måttlig) eller höggradig (tidigare höggradig/carcinoma in situ). De äldre termerna ”MCN-adenom” och ”MCN-borderline” ska inte längre användas [25]. MCN kan med tiden övergå i invasivt adenokarcinom och

bäddning av material ska därför utföras på samma sätt som beskrivs för IPMN [30, 34].

## 5. Seriöst cystadenom (SCA)

Denna tumör är vanligtvis välvgränsad men kan bli stor (medeldiameter 6 cm). *Mikrocystiskt* SCA, den vanligaste formen, består av många små vätskefyllda cystor med papperstunna väggar, mindre i mitten och ofta placerade runt ett stjärnformat centralt ärr som kan förkalkas. Mikroskopiskt utkläds cystorna av ett enkelt cellskikt med centralt belägna, enhetligt stora runda kärnor och klar, glykogenrik cytoplasma (positiv för PAS, negativ för PAS-diastas). Cellerna färgar in för epitelmärkörer (EMA och CK7, 8, 18, 19) men är negativa för neuroendokrina märkörer och CEA. Varken cytologisk atypi eller mitotiska figurer ses, men enstaka fokala, små papillärknippen med cystbeklätt epitel kan uppträda. Identisk histologi ses i det mindre vanliga makrocystiska SCA, som består av ett mindre antal större cystor. Den sällsynta solida varianten består av samma neoplastiska epitel, som kantar tätt packade, mikrotubulära strukturer. SCA är benignt men kan vara associerat med von Hippel-Lindaus syndrom, som i allmänhet förknippas med en förkortad förväntad livslängd.

## 6. Solid pseudopapillär tumör (SPT)

Denna tumör drabbar huvudsakligen kvinnor 20–40 år gamla. SPT är vanligen stora, välvgränsade tumörer, uppbyggda av mjuk, solid vävnad som ofta uppvisar pseudocystisk degeneration och blödning. Mikroskopiskt består de av solida mattor av monomorfa medelstora tumörceller med enhetliga ovala kärnor och ibland kärnfårer. Degenerativa förändringar är framträdande och leder till att pseudopapiller bildas. Endokrina tumörer är den viktigaste differentialdiagnosen, vilken kan uteslutas immunhistokemiskt eftersom SPT uttrycker vimentin, alfa-1-antitrypsin, progesteronreceptor, betakatenin (kärnfärgning), NSE (neuronspecifikt enolas) och CD56, medan färgning för synaptofysin och kromogranin A endast är positiv i en andel av tumörcellerna [22]. Även om tumören ger återfall eller metastaserar (10–15 % av patienterna) är överlevnaden vanligtvis långvarig. Det finns inga dokumenterade morfologiska prediktorer för utgången.

## 7. Endokrina tumörer och blandad neuroendokrin-icke-neuroendokrin neoplas (MiNEN)

Se KVASt-dokumentet ”Endokrina tumörer i mag-tarmkanal och pankreas”.

## 8. Acinärcellskarcinom

Denna ovanliga tumör med aggressivt förlopp drabbar huvudsakligen vuxna, men har även rapporterats hos barn. En minoritet av patienterna uppvisar ett paraneoplastiskt syndrom som karaktäriseras av hypersekretion av lipas. Tumören är solid, välvgränsad och oftast stor samt karaktäriseras av en lobulerad uppbyggnad. Förutom de fibrösa stråken mellan tumörförbanden är stromat vanligtvis sparsamt. Tumörcellerna uppvisar en måttlig mängd fingranulerad cytoplasma och anmärkningsvärt monomorfa kärnor med en enda prominent, central nukleol. I många, särskilt mindre väldifferentierade fall, krävs immunhistokemi för säker diagnos (positivitet för trypsin, kymotrypsin och lipas i 66–90 % av fallen). En översikt över den immunhistokemiska profilen för vanliga pankreastumörer ges i tabell 7.

**Tabell 7. (Modifierad från 17): Immunhistokemisk profil för vanliga pankreastumörer**

Markör	Duktala neoplasier*	PNET	Acinärcells-karcinom	Solid pseudo-papillär tumör
CK8/18	++	++	++	F
CK19	++	+	-	-
Vimentin	-	-	-	+
Trypsin/kymotrypsin	-	-	++	-
Kromogranin	F	++	F	-
Synaptofysin	F	++	F	+
CD10	+	-	-	++
β-katenin (kärna)	-	-	+	++

Förkortningar: ++: vanligen positiv, +: kan vara positiv, F: kan vara fokalt positiv, -: vanligen negativ, PNET: pankreatisk neuroendokrin tumör.

\* Duktala neoplasier omfattar invasivt duktalt adenokarcinom, mucinös cystisk neoplas, intraduktal papillär-mucinös neoplas och serösa cystiska neoplasier.

## 9. Kronisk pankreatit

Kronisk pankreatit karaktäriseras av en kombination av förändringar: acinär atrofi, fibros och kluster av ”nakna” Langerhanska cellöar som kan bli så stora att de påminner om endokrin neoplas. Det kroniska inflammatoriska cellinfiltratet är vanligen lindrigt och utspritt, och inte sällan centrerat kring perifera nerver som ofta är kraftigt förstörade och talrika. Morfologin medger vanligen inte bedömning av orsaken, dvs. om den är alkoholrelaterad, tropisk, ärftlig eller idiopatisk. Tre olika former av pankreatit förekommer, med distinkta morfologiska egenskaper [35]:

*Autoimmun pankreatit* är en fibroinflammatorisk process med förmodad autoimmun orsak som kan vara en del i en multipel organsjukdom. Pankreas kan vara diffust eller fokalt påverkad. Inflammationen är centrerad till huvudgången och interlobulära pankreasgångar som är deformerade och vars epitel kan vara veckat, deskvamaterat eller destruerat. Det finns två histologiska typer. I typ 1 innehåller det inflammatoriska infiltratet rikligt med plasmaceller (där många är IgG4+) och spridda esinofiler. Flebiter förekommer vanligen. I typ 2 påvisas ett stort antal neutrofiler som kan orsaka epitel- och gångdestruktion (s.k. granulocytära-epiteliala lesioner, GEL) och mikroabscesser. Flebiter saknas oftast och IgG4-positiva plasmaceller är sällsynta. I båda typerna är fläckvis distribuering av förändringarna vanliga. De flesta riktlinjer rekommenderar > 10 IgG4+/HPF (biopsier) och > 50 IgG4+/HPF (operationspreparat) som gränsvärde för typ 1 tillsammans med typiska histologiska fynd. Bedömning bör utföras i ”hot-spots” och baseras på medelvärdet i tre räknade HPF (x 40). En IgG4+/IgG-ratio på > 40 % har också föreslagits som kriterium [36].

Vid *pankreatit i fåran mellan pankreas, gemensamma gallgången och duodenum* (*paraduodenal pankreatit, cystisk dystrofi av duodenum, paraduodenalväggscystor*) är de inflammatoriska förändringarna begränsade till duodenalväggen som vetter mot pankreas och angränsande pankreasparenkym (pankreatikoduodenalfåran) samt runt och ovanför Vaters ampull. Duodenalväggen är oregelbundet förtjockad och förhårdnad samt innehåller ofta en eller flera cystiska kaviteter. Inflammationen sprider sig in i periduodenalvävnad och angränsande pankreas. Histologiskt finns ektopisk pankreasvävnad i duodenalväggen liksom (cystiskt) dilaterade gångar, varav vissa har rupturerat och orsakat akut och kronisk inflammation i omgivningen. Alkohol är en utlösande faktor.

*Pseudocystor* är en vanlig komplikation till både akut och kronisk pankreatit. De saknar epitelyta och deras vägg består av inflammatorisk vävnad. Ofta går det inte att identifiera någon förbindelse mellan lumen och gångsystemet.

## VI. Rekommendationer för rapportering

En standardiserad svarsmall rekommenderas, eftersom den underlättar en omfattande och enhetlig rapportering (länk till Karolinska Universitetslaboratoriets mall för rapportering av bedömning av tumörer i pankreas och periampullära området). Arbetet med att utforma en rikstäckande synoptisk svarsmall har påbörjats.



## VII. SNOMED-koder (enligt WHO, 5:e upplagan, 2019)

T 59000 pankreas

T 59100 pankreashuvud

T 59200 pankreaskropp

T 59300 pankreassvans

T 99000 endokrina pankreas

T 58700 Vaters ampull

T 58000 extrahepatiska gallgångar

T 58500 gemensamma gallgången

T 64000 duodenum

M 81403 adenokarcinom

M 85003 duktalt adenokarcinom

M 85603 adenoskvamöst karcinom

M 84803 kolloid cancer

M 85103 medullärt karcinom

M 80203 odifferentierat karcinom

M 69727 låggradig PanIN (tidigare PanIN-1A till 2)

M 69728 höggradig PanIN (tidigare PanIN-3)

M 84530 intraduktal papillär-mucinös neoplasi (IPMN) med låggradig dysplasi (tidigare låggradig till måttlig)

M 84532 intraduktal papillär-mucinös neoplasi (IPMN) med höggradig dysplasi (tidigare höggradig)

M 84533 M intraduktal papillär-mucinös neoplasi (IPMN) med övergång i invasivt karcinom

M 84700 mucinös cystisk neoplasi med låggradig dysplasi (tidigare låggradig till måttlig)

M 84702 mucinös cystisk neoplasi med höggradig dysplasi (tidigare höggradig)

M 84703 mucinös cystisk neoplasi med övergång i invasivt karcinom

M 84410 seröst cystadenom

M 85503 acinärcellskarcinom

M 89713 pankreatoblastom

M 84523 solid pseudopapillär tumör

M 85032 intraduktal tubulopapillär neoplasi (ITPN)

M 33400 pseudocysta

M 43000 kronisk pankreatit

M 40000 + D47000 autoimmun pankreatit

## VIII. Referenser

1. Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, Going JJ, Glen P, Dickson EJ, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2010;251(6):1003-10.
2. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology.* 2008;52(7):787-96.
3. Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *Br J Surg.* 2012;99(8):1036-49.
4. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK :: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
5. Verbeke CS, Knapp J, Gladhaug IP. Tumour growth is more dispersed in pancreatic head cancers than in rectal cancer: implications for resection margin assessment. *Histopathology.* 2011;59(6):1111-21.
6. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1232-7.
7. Verbeke C, Sheridan M, Scarsbrook A, Albazaz R, Smith A, Menon K, Guthrie A. How accurate is size assessment of pancreatic head cancers by radiology and pathology? *Pancreatology* 140:300. 2010.
8. Verbeke C, Löhr M, Karlsson JS, Del Chiaro M. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(1):17-26.
9. Campbell F, Cairns A, Duthie F, Feakins R. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. The Royal College of Pathologists. 2010.
10. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas.* 2006;33(3):240-5.
11. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, Sekeris EG, Maggard MA, Hines OJ, et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Arch Surg.* 2007;142(8):767-23; discussion 73-4.
12. Strobel O, Hinz U, Gluth A, Hank T, Hackert T, Bergmann F, et al. Pancreatic adenocarcinoma: number of positive nodes allows to distinguish several N categories. *Ann Surg.* 2015;261(5):961-9.
13. Falconi M, Crippa S, Domínguez I, Barugola G, Capelli P, Marcucci S, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes after curative resection of ampulla of Vater carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(11):3178-86.
14. Hong SM, Cho H, Lee OJ, Ro JY. The number of metastatic lymph nodes in extrahepatic bile duct carcinoma as a prognostic factor. *The American journal of surgical pathology.* 2005;29(9):1177-83.
15. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 1: World Health Organization; 2019.

16. Klöppel G, Lingenhal G, Von Bülow M, Kern HF. Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation to growth and prognosis: studies in xenografted tumours and clinico-histopathological correlation in a series of 75 cases. 1985;9(8):841-56.
17. Lüttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Klöppel G. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *The Journal of pathology*. 2000;191(2):154-61.
18. Fina Campbell CSV. *Pathology of the Pancreas A Practical Approach*; Springer Verlag; 2013.
19. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1651-60.
20. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. 2009;55(3):277-83.
21. Washington K BJ, Branton P et al,. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2010. 2010.
22. Hruban RH, Bishop Pitman M, Klimstra DS, Hruban RH. *Tumors of the pancreas*. Washington, D.C.: American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology; 2007.
23. Robert PE, Leux C, Ouaisi M, Miguët M, Paye F, Merdrignac A, et al. Predictors of long-term survival following resection for ampullary carcinoma: a large retrospective French multicentric study. *Pancreas*. 2014;43(5):692-7.
24. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(5):579-86.
25. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(12):1730-41.
26. Matthaei H, Hong SM, Mayo SC, dal Molin M, Olino K, Venkat R, et al. Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic transection margin does not influence outcome in patients with R0 resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(12):3493-9.
27. Sipos B, Frank S, Gress T, Hahn S, Klöppel G. Pancreatic intraepithelial neoplasia revisited and updated. *Pancreatology*. 2009;9(1-2):45-54.
28. Katabi N, Klimstra DS. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical and pathological features and diagnostic approach. *Journal of clinical pathology*. 2008;61(12):1303-13.
29. Sauvanet A, Couvelard A, Belghiti J. Role of frozen section assessment for intraductal papillary and mucinous tumor of the pancreas. *World J Gastrointest Surg*. 2010;2(10):352-8.

30. Campbell F, Azadeh B. Cystic neoplasms of the exocrine pancreas. *Histopathology*. 2008;52(5):539-51.
31. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(8):977-87.
32. Del Chiaro M, Verbeke C. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: reporting clinically relevant features. *Histopathology*. 2017;70(6):850-60.
33. Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T, Basturk O, Zamboni G, Marchegiani G, et al. Pathologic Evaluation and Reporting of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and Other Tumoral Intraepithelial Neoplasms of Pancreatobiliary Tract: Recommendations of Verona Consensus Meeting. *Ann Surg*. 2016;263(1):162-77.
34. Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(3):423-38.
35. Klöppel G, Adsay NV. Chronic pancreatitis and the differential diagnosis versus pancreatic cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(3):382-7.
36. Fiona Campbell CSV. *Pathology of the Pancreas*,. Second Edition ed: Springer Verlag; 2021.

## IX. Lista över förkortningar

KVAST: Kvalitets- och standardiseringskommittén

SMA: arteria mesenterica superior

SMV: vena mesenterica superior

IPMN: intraduktal papillär-mucinös neoplasi

MCN: mucinös cystisk tumör

HPF: Högförstoringsfält

## X. Medlemmar i KVAST-studiegruppen

Namn	Telefon	E-post
Mikael Björnstedt	08-585 838 09	mikael.bjornstedt@ki.se
Olof Danielsson	08-585 878 56	olof.danielsson@sll.se
Carlos Fernandez Moro	08-585 834 92	carlos.2.fernandez-moro@sll.se
Sam Ghazi	08-585 879 70	sam.ghazi@sll.se
Hans Glaumann	08-585 800 00	glaumann@telia.com

Anna Nedkova	010-103 15 42	anna.nedkova@regionostergotland.se
Pehr Rissler	0461-734 36 0709-77 55 61	pehr.rissler@skane.se
Agata Sasor	0733-92 93 34	agata.sasor@med.lu.se
Liselotte Sten	031-342 60 20	lise-lotte.sten@vgregion.se
Alexei Terman	0709-18 09 30	

## Bilaga 1

<b>pTNM-klassifikation (enligt 8:e upplagan) (p för patologi)</b>
TX primärtumör kan inte bedömas
T0 inga tecken på primärtumör
Tis carcinoma in situ (för pankreas inbegriper detta även PanIN-3)
NX regionala lymfknotor kan inte bedömas
N0 ingen metastasering till regionala lymfknotor
MX fjärrmetastas kan inte bedömas
M0 ingen fjärrmetastas
M1 fjärrmetastas (metastasering till icke-regionala lymfknotor registreras som M1).
<b>Pankreas</b>
T1 = 2 cm eller mindre i största dimension T1a = tumör 0,5 cm eller mindre i största dimension T1b = tumör mer än 0,5 cm och mindre än 1 cm i största dimension T1c = tumör mer än 1 cm men inte mer än 2 cm i största dimension
T2 = tumör mer än 2 cm men inte mer än 4 cm i största dimension
T3 = tumör mer än 4 cm i största dimension
T4 = tumör engagerar kärlen från truncus coeliacus, arteria mesenterica superior och/eller arteria hepatica communis
N1 = metastas i 1–3 regionala lymfkörtlar
N2 = metastas i 4 eller fler regionala lymfkörtlar
<b>Vaters ampull</b>
T1a = tumör begränsad till ampulla Vateri eller sfinkter Oddi
T1b = tumör invaderar utanför sfinkter Oddi (perisfinkterisk invasion) och/eller in i duodenums submucosa

T2 = tumör invaderar duodenum's muscularis propria
T3 = tumör invaderar pankreas T3a = tumör invaderar 0,5 cm eller mindre in i pankreas T3b = tumör invaderar mer än 0,5 cm in i pankreas eller sträcker sig in i peripankreatisk vävnad eller duodenum's serosa men utan engagemang av kärlen från truncus coeliacus eller arteria mesenterica superior
T4 = tumör med kärlengagemang av arteria mesenterica superior, truncus coeliacus, eller arteria hepatica communis
N1 = metastas i 1–2 regionala lymfkörtlar
N2 = metastas i 3 eller fler regionala lymfkörtlar
<b>Extrahepatiska gallgångar, distala</b>
T1 = tumör invaderar gallgångens vägg mindre än 5 mm
T2 = tumör invaderar gallgångens vägg mellan 5 och 12 mm
T3 = tumör invaderar gallgångens vägg mer än 12 mm
T4 = tumör engagerar kärlen från truncus coeliacus, arteria mesenterica superior och/eller arteria hepatica communis
N1 = metastas i 1–3 regionala lymfkörtlar
N2 = metastas i 4 eller fler regionala lymfkörtlar
<b>Duodenum</b>
T1 = Tumör invaderar lamina propria, muscularis mucosae eller submucosa T1a = tumör invaderar lamina propria eller muscularis mucosae T1b = tumör invaderar submucosa
T2 = tumör invaderar muscularis propria
pT3 = tumör invaderar subserosa eller icke-peritonealiserad perimuskulär vävnad (retroperitonum) utan perforation av serosa
pT4 = tumör perforerar visceralt peritoneum eller invaderar direkt andra organ eller strukturer (inkluderar andra slyngor av tunntarm, mesenteriet, retroperitoneum eller bukvägg via serosa, eller pankreas)
N1 metastasering till 1–2 regionala lymfknutor
N2 metastasering till 3 eller fler regionala lymfknutor



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