



***Klaringsrapport vedrørende
udredning og behandling af cancer pancreatis***

September 2008

Indholdsfortegnelse

| | |
|--|-----------|
| FORORD | 4 |
| INCIDENS, ÆTIOLOGI OG SYMPTOMER..... | 6 |
| INCIDENS..... | 6 |
| ÆTIOLOGI | 7 |
| ARV | 8 |
| GEOGRAFISKE OG ETNISKE FORHOLD | 10 |
| SOCIOØKONOMISKE FORHOLD | 10 |
| TOBAKSRYGNING | 10 |
| NYDELSESMIDLER..... | 11 |
| FØDEEMNER..... | 11 |
| ARBEJDSMILJØ OG IONISERENDE STRÅLING | 12 |
| VÆGT OG MOTION..... | 12 |
| RELATION TIL ANDRE SYGDOMME..... | 12 |
| <i>Pancreatitis</i> | 12 |
| <i>Cystisk fibrose</i> | 13 |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 13 |
| <i>Andre sygdomme</i> | 13 |
| KONKLUSION | 13 |
| MOLEKYLÆRBIOLOGI | 14 |
| SYMPTOMER OG KLINISKE FUND | 15 |
| DIAGNOSTIK OG UDREDNING | 17 |
| DIAGNOSTIK | 17 |
| <i>Abdominal Ultralyd (UL), Computertomografi (CT), Magnetisk Resonans skanning (MR)</i> | 18 |
| <i>Biopsi</i> | 19 |
| <i>Endoskopisk retrograd cholangiopankreaticografi (ERCP)</i> | 19 |
| <i>Perkutan transhepatisk cholangiografi (PTC)</i> | 20 |
| <i>Endoskopisk Ultralyd (EUS)</i> | 20 |
| <i>Laparoskopi (LAP) & Laparoskopisk Ultralydskanning (LUS)</i> | 21 |
| TNM-STAGING..... | 21 |
| <i>CT, MR, PET og UL</i> | 21 |
| <i>EUS</i> | 22 |
| <i>LAP og LUS</i> | 22 |
| <i>Intraoperativ ultralydsskanning</i> | 23 |
| VURDERING AF RESEKTABILITET | 23 |
| <i>CT, MR, PET, UL</i> | 24 |
| <i>EUS</i> | 24 |
| <i>LAP og LUS</i> | 25 |
| <i>Re-evaluering efter downstaging</i> | 25 |
| KONKLUSION OG ANBEFALING..... | 26 |
| PATOLOGISK ANATOMI | 27 |
| 1. PATOANATOMISK DEFINITION OG AFGRÆNSNING | 27 |
| 2. HISTOLOGISK KLASSEFIKATION | 28 |
| <i>Duktalt adenokarcinom</i> | 28 |
| <i>Serøse cystiske neoplasier</i> | 30 |
| <i>Mucinøse cystiske neoplasier (MCN)</i> | 30 |
| <i>Intraduktale papillær-mucinøse neoplasier (IPMN)</i> | 31 |
| <i>Acinærcelelekarinom</i> | 31 |
| <i>Solid-pseudopapillær tumor</i> | 31 |
| 3. PTNM-KLASSEFIKATION | 32 |
| 4. MORFOLOGISKE UNDERSØGELSER..... | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 4A. Finnålsaspirationscytologi (FNAC) | 33 |
| 4B. Histologisk nålebiopsi | 33 |
| 4C. Resektat | 34 |
| 5. SPECIALUNDERSØGELSER | 36 |
| 5A. Immunhistokemiske undersøgelser | 36 |
| 5B. Molekylærbiologiske undersøgelser | 40 |
| KONKLUSION OG ANBEFALING | 41 |
| TABEL 1: WHOS HISTOLOGISKE KLASSIFIKATION AF PANCREASTUMORER OG TILHØRENDE DANSKE KODNINGER | 42 |
| KIRURGISK BEHANDLING | 44 |
| INTENDERET KURATIV RESEKTION | 45 |
| Radikal pancreaticoduodenektomi (Whipples resektion) | 45 |
| Total pancreatektomi | 47 |
| Kirurgisk behandling af lokalavanceret tumor | 48 |
| Omfang af lymfeknudedissektion | 49 |
| Rekonstruktion | 50 |
| Laparoskopisk pancreasresektion | 50 |
| Lateral pancreasresektion | 51 |
| Lokalresektion af papiltumor | 51 |
| KOMPLIKATIONER OG BEHANDLING | 51 |
| PRÆOPERATIV STENTNING AF OBSTRUERED E GALDEVEJE | 53 |
| OVERLEVELSE EFTER RADIKAL KIRURGI | 54 |
| PALLIATIV KIRURGISK BEHANDLING | 55 |
| KONKLUSION OG ANBEFALING | 56 |
| ONKOLOGISK BEHANDLING | 57 |
| RESEKTABEL CP | 57 |
| Anbefalinger | 58 |
| IKKE-RESEKTABEL, LOKALT AVANCERET SYGDOM (LACP) | 58 |
| Anbefalinger | 59 |
| METASTASERENDE CP | 60 |
| Anbefalinger | 61 |
| OPFØLGNING EFTER KIRURGISK BEHANDLING FOR PANCREASCANCER | 62 |
| KONKLUSION OG ANBEFALING | 63 |
| LITTERATUR | 64 |
| BILAG | 82 |
| BILAG 1 - TABEL 2: 470 PRIMÆRE PANCREASTUMORER REGISTRERET I NORDJYLLANDS AMT 1997-2006 | 82 |
| BILAG 2 - TABEL 3: UICCs pTNM-KLASSIFIKATION FOR EKSOKRINE PANCREASKARCINOMER | 83 |
| BILAG 3 - TABEL 4: OVERSIGT OVER DE VIGTIGSTE IMMUNHISTOKEMISKE MARKØRER TIL DIFFERENTIERING MELLEM UDVALGTE PRIMÆRE PANCREASTUMORER | 84 |
| BILAG 4 - FORSLAG TIL OPERATIONSTEKNIK VED FORSKELLIGE TUMORER I PANCREAS | 85 |
| Pancreatoduodenectomy (Whipple's resektion, KJLC30) | 85 |
| Resectio distalis pancreatis (KJLC10) | 90 |
| Resectio corporis et cauda pancreatis (KJLC10) | 92 |
| Pancreatectomia totalis (KJLC20) | 93 |
| Hepaticojejunostomia (KJKD30) | 94 |
| Gastrojejunostomia (KJDE00) | 94 |

Forord

Blandt de personer og institutioner, som deltager aktivt i udredning og behandling af patienter med pancreascancer, har der i flere år været et ønske om en landsdækkende organisation til at varetage udformningen af en klaringsrapport, oprettelsen af en fælles database samt en generel kvalitetssikring af både behandlings- og forskningsaktiviteter omkring denne patientgruppe. Med afsæt og forankring i bl.a. Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Dansk Gastroenterologisk Selskab, Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi og Dansk Radiologisk Selskab oprettede man formelt **Dansk Pancreas Cancer Gruppe (DPCG)** og **Dansk Pancreas Cancer Database (DPCD)** i 2006 (www.dpcg.dk).

DPCG - og herunder DPCD - er nu en officiel og aktiv DMCG-gruppe i henhold til de af Danske Regioner, Sundhedsministeriet og DMCG opstillede krav.

En af DPCG's første opgaver har været udarbejdelsen af nærværende klaringsrapport, som baseret på den foreliggende videnskabelige evidens angiver en standard for den aktuelle udredning og behandling af patienter med pancreascancer. Rapportens videnskabelige evidens er graderet i seks niveauer og anbefalingerne i tre styrker.

Videnskabelig evidens:

- Ia Metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser
- Ib Mindst én randomiseret, kontrolleret undersøgelse
- Ila Mindst én god, kontrolleret, ikke-randomiseret undersøgelse
- Ilb Mindst én anden type, god, lignende, eksperimentel, ikke-randomiseret undersøgelse
- III Gode deskriptive undersøgelser
- IV Ekspertkomité eller velestimerede autoriteter

Styrke af anbefalinger:

- A Kræver mindst én randomiseret undersøgelse blandt flere gode undersøgelser, som alle er grundlæggende for anbefalingen (Ia,Ib)
- B Kræver gode, kliniske undersøgelser som grundlag for anbefalingen (IIa, IIb, III)
- C Kræver ekspertkomité eller autoritet, men siger, at der ikke findes gode kliniske undersøgelser som grundlag (IV)

Gennemgangen af den foreliggende litteratur har været meget omfangsrig, men af pladshensyn har det ikke været muligt at medtage alle referencer. Nedenstående arbejdsgrupper, som har forestået udformningen af de enkelte afsnit i rapporten, har derfor fokuseret på at medtage et repræsentativt udvalg af den relevante litteratur.

Redaktionsgruppe

(Claus Fristrup, Michael Bau Mortensen, sekretær Darley Pedersen)

Incidens, ætiologi og symptomer

(Carsten Palnæs Hansen, Frank V. Mortensen)

Diagnostik og udredning

(Michael Bau Mortensen, Birgitte Svolgaard)

Patologisk anatomi

(Mogens Vyberg, Thomas Horn)

Kirurgisk behandling

(Michael Bau Mortensen, Flemming Burcharth, Claus Hovendal)

Onkologisk behandling

(Per Pfeiffer, Benny Vittrup Jensen, Mette Yilmaz, Morten Ladekarl, Lene Bæksgaard)

Opfølgning efter kirurgisk behandling

(Claus Fristrup, Flemming Burcharth)

Øvrige medlemmer af arbejdsgruppen vedrørende udformning af klaringsrapporten

Mogens Sall, Peter Brøndum Mortensen, Knud Erik Larsen, Maiken Thyregod Jørgensen, Anne Marie Gerdes.

Incidens, ætiologi og symptomer

Cancer pancreatis (CP) omfatter en række histologiske undergrupper (tabel 1, side 42), hvoraf duktalt karcinom udgør mere end 80 % af alle histologisk verificerede neoplasier i pancreas. Ved CP vil i denne rapport forstås duktalt karcinom. Periapullær cancer defineres som en malign tumor lokaliseret inden for en radius på 1 cm fra papilla Vateri. Tumorerne kan være udgået fra den intrapancreatiske del af ductus choledocus, fra 2. stykke af duodenum, fra selve papillen eller fra den juxtapapillære del af caput pancreatis. Blandt de maligne periampullære tumorer udgør adenokarcinomerne hovedparten og udgår i de fleste tilfælde fra den intestinale mucosa. Den del af de periampullære kancerer, der ikke kan allokeres til anden lokalisation betragtes som en pancreascancer.

Incidens

CP er den tredje hyppigste maligne lidelse i gastrointestinalkanalen i den vestlige verden kun overgået af colon-rectum- og ventrikelcancer (1;2). Antallet af nyrapporterede tilfælde har været stigende gennem det meste af det 20. århundrede, men har stabiliseret sig gennem 1980-erne, og i visse lande er der ligefrem set et fald i incidensen. Der er således ikke tegn på, at CP er stigende i den vestlige verden. Den hidtidige stigning tilskrives ikke alene en reel øgning i incidensen, men også tidligere underdiagnosticering og manglende registrering. En vurdering af incidensen blev tidligere vanskeliggjort af en manglende histologisk verifikation. Dette forhold har ændret sig de senere år med den tiltagende brug af ultralydsvejledt biopsitagning, hvilket har begrænset antallet af eksplorative laparotomier. Den stigende incidens har i visse studier været aldersrelateret, hvilket formentlig skyldes, at man også hos ældre har søgt at få verificeret diagnosen histologisk.

Den rapporterede køns- og alderskorrigerede incidens (WHO standardpopulation) er ret ensartet i den vestlige verden: 6-10/100.000 indbyggere. En lav incidens findes blandt in-

dere (1/100.000 indb.) og kinesere i Hong Kong og Singapore (3-5/100,000 indb.). Derimod er incidensen høj blandt farvede i USA (12-16/100.000 indb.). Som helhed er hyppigheden lidt større hos mænd i de yngre år, mens der ikke synes at være kønsforskelle hos ældre. Da kvinder generelt lever længere end mænd i den vestlige verden, er den samlede hyppighed mellem de to køn ens (2;3).

I Sverige har der indtil 1970-erne været en stigning i den alderskorrigerede incidens til 8,5/100.000 for mænd og 6,0/100.000 for kvinder. Denne stigning aftog i løbet af 1980-erne for at falde til 5,5 og 4,5/100.000 i 1990-erne. Den reelle incidens (*crude rate*) ligger nu på henholdsvis 11 og 10/100.000 for mænd og kvinder. Resultaterne bygger på histologisk verifikation i mere end 80 % af de rapporterede tilfælde.

I Norge var den korrigerede incidens blandt mænd og kvinder i perioden 1989 til 2001 på ca. 8 og 6/100.000 med en histologisk verifikation på 58 og 67 %.

I Danmark ligger den korrigerede incidens på 7,8 for mænd og 6,3 for kvinder med en gennemsnitlig reel incidens for de to køn på 14/100.000. Den diagnostiske verifikation var i 1999 74 % for mænd og 64 % for kvinder.

Blandt inuitter på Grønland er den gennemsnitlige korrigerede incidens 11,5/100.000, men har ikke været stigende de senere år. Incidensen er højere end blandt canadiske inuitter og således formentlig overvejende miljøbetinget.

Ætiologi

Årsagen til CP er ikke afklaret. På trods af sygdommens aggressivitet er cancerudviklingen langvarig, formentlig 5 til 15 år. Generelt er der ikke nogen enkeltstående faktor, der synes at være ansvarlig for udviklingen. Epidemiologiske studier har påpeget en række risikofaktorer, herunder miljømæssige påvirkninger, samt ledsagende sygdomme. På grund af *con-*

founding er det imidlertid meget vanskeligt at få noget klart billede af ætiologien, ligesom adskillige undersøgelser har vist modstridende resultater.

CP er dog klart aldersrelateret, idet incidensen stiger med alderen for at toppe i 7. og 8. dekade. Godt 40 % af tilfældene diagnosticeres hos patienter, der er 70 år eller ældre. Sygdommen er sjælden hos individer under 40 år, men forekommer i alle aldre.

Arv

Selvom der er fundet arvelig disposition ved flere cancersygdomme (4), synes der ikke at være en nævneværdig risiko for probander til patienter med sporadisk optrædende duktal CP. Den relative risiko er dog øget op til 5 gange afhængig af antallet af afficerede familiemedlemmer. På baggrund af oplysninger fra Den Svenske Familie Cancer Database har man imidlertid ikke kunnet vise en øget forekomst af CP hos børn af patienter med sygdommen. Tvillingestudier tyder heller ikke på, at arvelige forhold influerer væsentligt på risikoen for at udvikle CP. Der findes imidlertid en række arvelige sygdomme, der medfører en øget risiko for forskellige cancerformer, herunder også CP. Den mest udtalte risiko findes blandt patienter med hereditær pancreatitis. Arvegangen er autosomal dominant med ca. 80 % penetrans og en kumulativ livstidsrisiko på ca. 40 % ved 70 års alderen. Andre lidelser omfatter HNPCC (hereditær nonpolyposis colorectal cancer) og FAMMM syndrom (familial atypical mole-malignant melanoma syndrome), HBOC (arvelig mamma-ovariecancer) især ved mutationer i *BRCA2*-genet samt Peutz-Jeghers syndrom. Det er diskutabelt, om risikoen for CP er øget ved anlægsbærer status for ataxia telangiectasi, som nedarves autosomt recessivt i modsætning til de øvrige genetiske tilstande med autosomal dominant arvegang.

Risikoen for CP er øget ved disse arvelige syndromer, men det ser ud til, at størrelsen af denne risiko varierer mellem tilstandene, og i mange situationer er cancerrisikoen ikke endeligt fastlagt.

I nogle familier ses en ophobning af CP, uden at det kan forklares ud fra en kendt arvelig tilstand, hvilket man betegner familiær pancreascancer. Man har endnu ikke kortlagt gener, som kan forklare denne tilstand, og der anvendes kliniske kriterier for denne diagnose (5). Disse kriterier kan variere fra land til land, men de fleste tilslutter sig følgende:

- Mindst tre førstegradsslægtninge med CP
- To førstegradsslægtninge med CP hvor mindst én har fået diagnosticeret PC før 50 års alderen

Det skal dog understreges, at arvelige årsager udgør mindre end 10 % af alle tilfælde af CP.

Mange af generne bag de arvelige cancersygdomme er kortlagt, og der tilbydes genetisk testning som led i genetisk rådgivning for disse sygdomme. Nedenfor er vist hvilke gener, det i dag er muligt at teste for:

- HNPCC: *MLH1, MSH2, MSH6*
- FAMMM: *CDKN2A*
- HBOC: *BRCA1, BRCA2*
- Peutz-Jeghers syndrom: *STK11/LKB1*
- Hereditær pancreatitis: *PRSS1*
- Ataxia telangiectasi: *ATM*

Det er vigtigt, at genetisk testning for arvelig disposition for CP indtil videre foregår som led i forskningsprojekter, idet screening for CP endnu ikke har dokumenteret effekt.

Geografiske og etniske forhold

Der har i den vestlige verden tidligere været en lidt øget hyppighed af CP blandt befolkningen i byer sammenlignet med befolkningen i landområder. Efterhånden som levevilkårene er blevet mere ensartede, er forskellen forsvundet.

Hvad de etniske forhold angår, er det ofte vanskeligt at drage sikre konklusioner, da en række andre faktorer herunder miljømæssige kan influere på resultaterne (3).

Noget tyder imidlertid på, at tumorerne hos asiater herunder japanere er højere differentieret, hvilket kan forklare den gennemgående længere overlevelse end blandt kaukasere.

Migrantstudier har vist, at japanere, der er flyttet til USA, efterhånden får samme incidens og tumorerne samme differentieringsgrad som baggrundsbefolkningens. Dette tyder således på, at miljømæssige forhold har større betydning end genetiske.

Socioøkonomiske forhold

Relationer mellem CP og patienternes socioøkonomiske forhold er uafklaret. Et engelsk studie har vist en stigning i incidensen med stigende indkomst, mens et amerikansk studie har vist det modsatte.

Tobaksrygning

Cigaretrygning er bortset fra alder den eneste faktor, der klart er relateret til CP (6;7). Det menes, at CP i 20 – 30 % af tilfældene er tobaksrelateret. Afhængigheden er påvist i både kohorte- og case control studier, hvorimod der ikke er sikre data omkring cigar- og pipe-rygning. Risikoen ved cigaretrygning er estimeret til at være mellem 2 og 4 gange større end hos ikke-rygere. Risikoen er desuden dosisafhængig såvel hvad angår dagligt forbrug som antal rygeår. Ved rygestop skulle risikoen efter 15 år være den samme som for personer, der aldrig har røget.

Nydelsesmidler

Alkohol har længe været i søgelyset som en medvirkende årsag til CP, enten direkte eller indirekte gennem udvikling af kronisk pancreatitis. Undersøgelserne er imidlertid behæftet med en betydelig grad af *confounding*, idet alkoholindtagelse ofte er forbundet med tobaksrygning. Et amerikansk studie blandt postmenopausale kvinder korrigeret for alder og rygning fandt en øget risiko relateret til alkoholindtagelse. Et stort kohorte studie fra Japan - ligeledes korrigeret for tobaksrygning - fandt imidlertid ingen øget risiko ved alkoholindtagelse (7). Samme resultater fandt Det Svenske Tvillinge Register og Det Svenske Cancer Register (6). Der er heller ikke fundet forskelle mellem øl, vin eller stærk spiritus. Man må således konkludere, at hvis alkohol påvirker incidensen af CP, er det formentlig kun i ringe grad.

Der har tidligere været rejst mistanke om, at kaffedrikning øgede risikoen for CP. En række undersøgelser har siden afkræftet mistanken, ligesom der heller ikke er fundet øget risiko ved indtagelse af te (7).

Fødeemner

En række populationsundersøgelser har vist, at en høj indtagelse af mættede fedtsyrer øgede risikoen for udvikling af CP (8). Dyreeksperimentelle modeller har peget på insulinresistens som en mulig udløsende faktor. Andre undersøgelser har imidlertid ikke kunnet påvise nogen effekt af høj fedtindtagelse. Der har dog kunnet rettes indvendinger mod de fleste undersøgelsesresultater, og det må konkluderes, at der per se ikke er sikre data, der understøtter teorien om fedtstoffers karcinogene effekt.

Påstanden om at indtagelse af frugt, grøntsager og fisk har en beskyttende virkning svækkes af at individer, der indtager såkaldte sunde fødevarer generelt lever sundere og specielt ikke ryger.

Arbejds miljø og ioniserende stråling

Det er usikkert, om kemikalier eller arbejdsprocesser har indflydelse på udviklingen af CP.

Selvom visse undersøgelser har påvist en øget risiko hos ansatte, der arbejder med hydrocarboner, og blandt arbejdere inden for visse industrier herunder aluminiumsindustrien, er der ikke statistisk belæg for at påstå, at arbejdsmiljøet påvirker incidensen. Emnet er dog generelt vanskeligt at vurdere, idet kun positive undersøgelser vanligvis publiceres.

Hvad ioniserende stråling angår, er der ikke fundet øget hyppighed hos overlevende efter atombombesprængningerne i Japan. Ansatte, der har været udsat for ioniserende stråling eller røntgenstråling, har heller ikke øget risiko.

Vægt og motion

Overvægt (BMI > 25 kg/m²) og lav fysisk aktivitet synes at øge risikoen for udvikling af CP (6). Årsagen kan måske tilskrives insulinresistens og den heraf følgende hyperinsulinisme.

Relation til andre sygdomme

Pancreatitis

Ud fra teorien om, at kronisk irritation og inflammation kan lede til cancer, har der været adskillige undersøgelser af en eventuel sammenhæng mellem kronisk pancreatitis og CP (2). Da CP er kombineret med inflammatoriske forandringer i varierende grad, er en årsagssammenhæng vanskelig at bevise. Ikke desto mindre har store kohorteundersøgelser vist en øget incidens hos patienter med langvarig kronisk, men ikke akut pancreatitis. Patogenesen er dog uafklaret, men det behøver ikke at være pancreatitis, der i sig selv giver anledning til cancer. Risikoen for cancer er dog lav, den kumulerede risiko over 25 år estimeres til under 5 %.

Anderledes forholder det sig med hereditær pancreatitis, hvor den kumulative risiko til 70-års alderen for at udvikle CP angives til op mod 40 %.

Cystisk fibrose

Efter at levetiden for patienter med cystisk fibrose er øget markant, har det vist sig, at tilstanden indebærer en øget risiko for udvikling af CP.

Diabetes mellitus

Der er ikke fundet en øget incidens af CP hos patienter med type I (insulin afhængig) diabetes. Derimod er der måske en let øget risiko hos patienter med type II diabetes, hvilket antages at være forårsaget af insulinresistensen (6). Som andre gastrointestinale hormoner er insulin en vækstfaktor, og der er fundet insulin receptorer på celler fra CP. Teorien om den mulige karcinogene virkning af insulinresistensen bygger primært på dyreeksperimentelle modeller, men muligheden for at CP i sig selv leder til insulinresistens er en mere nærliggende mulighed.

Andre sygdomme

Der er ikke fundet sammenhæng mellem CP og ventrikeloperationer eller lidelser i galdevejene, herunder cholecystektomi. Der er fundet en let øget risiko hos patienter med pernicious anæmi, men om årsagen skyldes den samtidige achlorhydri er uafklaret. Der er heller ikke fundet relation til andre maligne lidelser undtagen lungecancer. Sammenhængen her anses for tobaksrelateret.

Konklusion

CP er primært en lidelse hos ældre. Bortset fra alder er tobaksrygning den faktor, der har størst betydning med en op til 4 gange øget risiko. Der er fundet statistisk sammenhæng mellem CP og en række andre faktorer, men i alle tilfælde er risikoen kun øget i ringe grad. Undtagelser er arvelig pancreatitis, cystisk fibrose og førstegradsslægtinge til patienter med familiær pancreascancer.

Molekylærbiologi

Der er beskrevet somatiske mutationer i en række proto-onkogener og tumor suppressor-gener i neoplastiske celler fra CP. Disse mutationer forekommer kun i cancercellerne og nedarves derfor ikke fra forældre til børn i modsætning til germline-mutationerne, som er involveret ved de arvelige cancersygdomme (se tidl. afsnit om Arv). De involverede gener er for en dels vedkommende de samme, som kendes fra kolorektal-cancer og andre maligne tilstande. Blandt de fund, der går igen ved CP, er aktiverende mutationer i proto-onkogenet *KRAS*, og mutationer i dette gen regnes for et tidligt led i onkogenesen. *KRAS* mutationer er fundet hyppigere hos rygere (88 %) end hos ikke-rygere (68 %). Deletion og/eller inaktivering af tumor suppressor-gener omfatter bl.a. *TP53*, *CDKN2A* og *SMAD4/DPC4*. Desuden er der fundet ændringer af en række andre gener, hvis funktion er uafklaret.

Fælles for maligne celler er en øget aktivitet af telomerase, der har betydning for længden af telomerer regionerne i kromosomenderne. Ved hver celledeling tabes et stykke af telomerlængden, og ved et kritisk punkt kan cellen ikke længere gå i delingsfasen. Hvis telomerase er aktiveret (fx. pga. mutationer), bibeholdes telomerlængderne, og celledeling kan foregå. Telomerase aktiviteten er øget i celler fra CP, som herved erhverver øget proliferationspotentiale.

Der er fundet overekspression af en række vækstfaktorer ved CP. Vækstfaktorerne har betydning for flere led i sygdomsudviklingen, herunder selve onkogenesen samt angiogenese, fibrogenese og extracellulær matrixdannelse. Desuden påvirker flere af faktorerne immunsystemet. Blandt vækstfaktorer, der menes at have særlig betydning, hører TGF- β (transforming growth factor), der regulerer cellens vækst og differentiering samt NGF (nerve growth factor), der antages at have betydning for migration af tumorceller.

Angiogenese er væsentlig for den videre udvikling af CP, og der er fundet overekspression af angiogenetiske faktorer, der korrelerer med et aggressivt vækstmønster og dårlig prognose. Ud over de nævnte faktorer, er der fundet op mod 150 andre, hvis indflydelse på udviklingen og forløbet af CP er mere eller mindre uafklaret.

Symptomer og kliniske fund

Symptomerne ved CP er i starten vage og uspecifikke og som regel til stede flere måneder, før patienten søger læge. De tidligste symptomer omfatter anoreksi og kvalme, mens smerter og icterus optræder sent. Dette i modsætning til forholdene ved periampullære tumorer, hvor icterus kan optræde tidligt i forløbet. Smerter kombineret med icterus er ofte tegn på lokalt avanceret sygdom. Smerterne kan være lokaliseret periumbilikalt eller til ryggen.

Blødning til tarmen ses sjældent i tidlige tilfælde. Hyppigere optræder blødning sent som følge af intraduodenal tumorvækst af og til med livstruende blødning fra en ulcererende tumor.

Pancreatitis er ikke en hyppig komplikation, men recidiverende pancreatitis ses hos patienter, der senere viser sig at have cancer.

Diaré ses især i forbindelse med icterus, og skyldes formentlig malabsorption af fedt.

Lymfadenopati i venstre fossa supraclavicularis (Virchows glandel), oprindeligt beskrevet ved ventrikelcancer, forekommer også ved dissemineret CP, ligesom større konglomerater af peritoneale metastaser periumbilikalt (Sister Mary Joseph's nodes).

Risikoen for venøs trombose er øget hos de fleste patienter med maligne sygdomme. Der er en øget risiko for tromboemboliske komplikationer ved CP (Trousseaus symptom).

Bortset fra patienter, der i forvejen er diabetikere, er symptomgivende diabetes mellitus ved CP sjælden. Derimod har op imod 80 % af patienterne nedsat glucosetolerance med

nedsat insulinrespons og påvirkning af glucosetransporten i skeletmuskelceller. Årsagen hertil er uafklaret, men tilstanden forsvinder hos patienter, der er radikalt behandlet for CP. Der findes ikke laboratorieundersøgelser, der entydigt peger på CP. De fleste patienter har hverken forhøjet amylase, lipase eller trypsin i serum. C-reaktivt protein kan være forhøjet, hvilket afspejler den inflammatoriske reaktion.

Øget koncentration af Karcinoembryonalt antigen (CEA) i serum er uspecifik, og måling er ikke anvendelig i diagnostikken. Serum carbohydrat antigen 19-9 (CA 19-9) har en høj sensitivitet ved CP, men er også forhøjet ved galdevejscancer og i mindre grad ved ventrikelcancer og coloncancer. Hyperbilirubinæmi og pancreatitis kan hver især give forhøjet CA 19-9. En forhøjet værdi hos patienter med tumor i pancreas taler dog for malignitet, selvom analysen ikke selvstændigt kan anvendes diagnostisk. Derimod kan CA 19-9 anvendes til detektion af recidiv af CP. Hos 5 % af normalbefolkningen vil man aldrig kunne måle høje værdier af CA 19-9, da disse personer har blodtype Lewis a-b- og derfor ikke syntetiserer det carbohydrat antigen, som genkendes af CA 19-9 antistof.

Diagnostik og udredning

En korrekt diagnose samt et detaljeret og skånsomt præterapeutisk evalueringsprogram er en forudsætning for et optimalt behandlingsforløb og resultat ved CP. Behandling og prognose er tæt relateret til tumors lokale udbredning og eventuelle metastasering (TNM-stadium), muligheden for resektion (resektabilitet) samt patientens almentilstand (operabilitet). Detaljeret præterapeutisk kendskab til sygdommens udbredning, herunder en vurdering af muligheden for at opnå kirurgisk radikalitet, danner således grundlag for en individuel behandling og samtidig åbnes mulighed for afprøvning af nye terapiformer på uniforme patientpopulationer.

Dette afsnit har til formål at definere den mest optimale billeddannende strategi med hensyn til at stille diagnosen CP og med henblik på at bedømme TNM-stadium og resektabilitet.

Diagnostik

Diagnostik af CP har vidtgående konsekvenser for patienten, hvorfor diagnosen bør sikres. Det er ikke altid muligt at opnå histologisk eller cytologisk verifikation af diagnosen CP. Selvom man tilstræber at have en præoperativ malign diagnose, så er det generelt accepteret blandt kirurger, at man ikke nødvendigvis behøver en verificeret diagnose forud for resektion. Således vil en operabel patient med en resektabel tumor i pancreas altid blive tilbudt operation, og med denne fremgangsmåde vil man i få tilfælde resecere fokal kronisk pankreatit eller anden fokal benign lidelse. I modsætning hertil kræves altid cytologisk eller histologisk verifikation af malignitet fra enten primær tumor eller metastase forud for onkologisk behandling.

I relation til at be- eller afkræfte diagnosen CP spiller de enkelte billedmodaliteters sensitivitet og specificitet samt positive og negative prædiktive værdi (PPV og NPV) en vigtig rolle. I det følgende angives disse parametre, såfremt de foreligger, for de enkelte undersøgelsesmodaliteter baseret på den aktuelle litteratur.

Abdominal Ultralyd (UL), Computertomografi (CT), Magnetisk Resonans skanning (MR)

Den initiale undersøgelse ved CP vil ofte være transabdominal ultralyd (UL) på grund af undersøgelsens lave omkostninger og lette tilgængelighed. UL kan give information om størrelse og lokalisation, samt karakterisere tumor og obstruktion af galde- og/eller pancreasgang. UL kan endvidere vurdere nonresektabilitet, hovedsagelig baseret på levermetastaser (9). Undersøgelsen er meget operatørfhængig og har en lav sensitivitet og specificitet(10). En metaanalyse har sammenfattet den diagnostiske sensitivitet for CT, MRI og UL til henholdsvis 91 %, 86 % og 76 %, mens den tilsvarende specificitet angives til 85 %, 82 % og 76 %. Ud fra dette konkluderes, at spiral CT bør foretrækkes til diagnostik og resektabilitetsvurdering blandt disse tre modaliteter (11). PET-CT anvendes ikke rutinemæssigt i udredningen af CP og dens rolle i evalueringen af CP er endnu ikke defineret. PET har ifølge retrospektive data en tumordiagnostisk sensitivitet på omkring 90 % (12). Potentielle begrænsninger ved vurdering af specificiteten ved PET inkluderer patienter med pancreatitis acuta og patienter med tidligere abdominal operation samt patienter, som har været udsat for interventionelle procedurer (fx indsættelse af stent), idet nonspecifik FDG akkumulering kan medføre øgede standard-uptake-values (SUV). Dette problem forekommer også hos patienter med akut opblussen af kronisk pancreatitis (13).

Biopsi

Ultralydsvejledt biopsi er en effektiv metode til at opnå cytologisk og histologisk materiale til diagnostik, og repræsentativt materiale udhentes i cirka 95 % af biopsierne (14;15) med en diagnostisk sensitivitet på op til 95 %. Falsk positive resultater er sjældne (16;17).

Ved tumorer mindre end 3 cm i diameter har EUS vejledt finnålsbiopsi en signifikant højere diagnostisk sikkerhed end UL og CT vejledt biopsi (18).

Risikoen for peritoneal udsæd i forbindelse med FNA er signifikant højere for den perkutane biopsi sammenlignet med den EUS vejledte transduodenale biopsi (19).

Endoskopisk retrograd cholangiopankreaticografi (ERCP)

Endoskopisk retrograd cholangiopankreaticografi (ERCP) er en del af diagnostikken ved CP, idet nogle af patienterne med tumor i caput pancreatis vil blive stentaflastet ved ERCP. ERCP er dog kun indiceret med terapeutisk sigte (stenekstraktion, papillotomi, stentanlæggelse m.v.). Hvis CP mistænkes i forbindelse med ERCP proceduren kan der foretages samtidig børstecytologi fra galdevejene, selvom den rapporterede sensitivitet sjældent overstiger 30 % (20). Tidligere ansås ERCP påvist obstruktion af både ductus choledochus og ductus pancreaticus ("double duct sign") som et indirekte, men sikkert bevis for CP, men nyere data viser op til 15 % falsk positive (21). Det er vigtigt at understrege, at ERCP kun kan vise en stenose (udstrækning og beliggenhed), men ikke på kontrastbilledet alene stille diagnosen CP.

Hvorvidt der skal foretages rutinemæssig præoperativ stentning af obstruerede galdeveje er usikkert. En mulig øget forekomst af operative komplikationer og staging problemer udløst af stent induceret inflammation i galdeveje/pancreas skal holdes op imod den lindrende effekt af en stent i udredningsperioden/ventetiden op til operationen. En mere optimal

strategi ville være at foretage stadium og resektabilitetsvurdering forud for evt. stentbehandling, da behov og valg af stenttype influeres af den endelige prognose og behandling.

Perkutan transhepatisk cholangiografi (PTC)

PTC har sjældent en betydning i diagnostikken af CP, men i de tilfælde, hvor der ikke er transduodenal adgang til galdevejene eller til anlæggelse af stent i ductus choledochus, kan PTC både være diagnostisk og give mulighed for anlæggelse af drænage (internt eller externt).

Endoskopisk Ultralyd (EUS)

Talrige studier har evalueret EUS ved diagnostik af CP. Ved at kombinere EUS og EUS vejledt finnålsaspirationsbiopsi (EUS-FNA) opnås en sensitivitet, specificitet, negativ og positiv prædiktiv værdi på 95-100 % (22-26). Tilstedeværelsen af en cytolog i forbindelse med EUS-FNA proceduren øger sensitiviteten og specificiteten, og hvis man benytter ultralydskontraststoffer i forbindelse med EUS undersøgelsen øges den diagnostiske sikkerhed overfor kronisk pancreatitis (27). Det er værd at understrege, at risikoen for at overse en tumor ved EUS af patienter mistænkt for CP er forsvindende lille (NPV = 100 %) (22).

På grund af vævets hårdhed ved både pancreatitis og CP ses uegnede EUS-FNA i cirka 5 % af prøverne (25), selvom der også er tale om en vis indlæringsperiode(28). I sammenlignende studier finder EUS flere og mindre tumorer (<20mm) end spiral CT (23;26;29;30). Kombinationen af EUS vejledt FNA og trucut biopsi synes mere sensitiv end EUS-FNA alene (24). Komplikationsfrekvensen er lav ved EUS-FNA (24;26;28;31), og formentlig på et tilsvarende niveau for EUS vejledt trucut biopsi, men erfaringerne er ikke store (24). Ud-sæd af cancerceller synes ikke at være et problem ved EUS-FNA (32).

Laparoskopi (LAP) & Laparoskopisk Ultralydskanning (LUS)

I sjældne tilfælde kan den kliniske mistanke om CP ikke be- eller afkræftes på trods af flere undersøgelser inklusiv biopsier. Som nævnt er en præoperativ biopsi ikke nødvendig, men hvis det ikke er muligt at fremstille tumor billedmæssigt, kan mere invasive undersøgelser blive aktuelle. Der findes kun få data vedrørende brugen af LAP/LUS ved diagnostik af CP, og dette skyldes primært, at diagnosen tumor/ikke-tumor som regel vil kunne afklares med de oven for nævnte billedmodaliteter.

TNM-staging

De enkelte billedmodaliteters evne til præterapeutisk TNM-staging kan kun vurderes ved at sammenligne det forudsagte stadium med det endelige histopatologiske stadium (pTNM). Som det fremgår af nedenstående, så er der ofte forskel på de forskellige modaliteters evne til at forudsige et korrekt stadium, men som tidligere nævnt kan data være stærkt biased af lokale forhold (ekspertise og præferencer) og forskellige studie design (33).

CT, MR, PET og UL

Der foreligger ikke valide undersøgelser af UL i forhold til TNM vurdering.

Både CT og MR er meget pålidelige, når de viser avanceret tumorstadium, fx. vaskulær invasion, peritoneal karcinose og/eller levermetastaser. Således er den positive prædiktive værdi høj, men begge metoder er insufficiante til at forudsige resektabilitet. CT og MR angives at have en sensitivitet på 87 % og 93 % for påvisning af levermetastaser, men ved små metastaser på leverens overflade mindskes sensitivitet til under 40 %. For PET findes en sensitivitet og specificitet i detektionen af lever- samt lymfeknudemetastaser på hen-

holdsvis 70 % og 95 % samt 49 % og 63 % (34;35). Vedrørende lymfeknudestadiet alene viser prospektive data, at CT og MR korrelerer dårligt til de operative fund(36;37).

EUS

Større materialer angiver en korrekt præterapeutisk vurdering af T-stadiet hos 75-85 % af patienterne og tilsvarende 70-75 % for N-stadiet (23;38-40). Tilstedeværelsen af en stent i ductus choledochus kan påvirke resultaterne ved periampullære tumorer (39). I mange materialer angives ikke data for EUS i forbindelse med vurderingen af M-stadiet, idet man anser dette for teknisk umuligt. Det skal bemærkes, at EUS dækker en ikke ubetydelig del af leveren (segment (1), 2-3 og dele af segment 4, 5 og 6), og at EUS-FNA kan verificere tilstedeværelsen af levermetastaser i disse områder (41). Hertil kommer, at EUS identificerer flere CP patienter med ascites og dermed også flere patienter med carcinose (42). I forbindelse med evaluering af N-stadiet kan EUS-FNA bekræfte en billedmæssig mistanke om malignitet, men også øge specificiteten signifikant ved sammenligning med data baseret alene på fx størrelsen af lymfeknuden (43). Brugen af EUS-FNA ved tumorfjerne lymfeknuder er kost-effektiv ved sammenligning med CT-biopsi (44).

LAP og LUS

Kun få studier har evalueret LAP/LUS som selvstændig metode til TNM-staging af CP, hvilket skyldes at alle patienter primært udredes med ikke-invasive metoder. Med hensyn til T- og N-stadiet synes LAP/LUS på niveau med EUS, mens den samlede TNM evaluering var korrekt hos knapt 70 % af patienterne (45).

Intraoperativ ultralydsskanning

Ultralydsskanning i forbindelse med åben operation benyttes i varierende grad og er til dels afhængig af den forudgående billedmæssige udredning. I enkelte tilfælde kan det være svært for kirurgen at afgøre, om resektion er teknisk mulig på baggrund af det palpatoriske fund, og her kan intraoperativ ultralyd være en hjælp, specielt i en evaluering af graden af karindvækst.

Vurdering af resektabilitet

Hvis man kan udelukke fjernmetastaser, er en vurdering af de lokale forhold ved tumor næste prioritering. Pancreas' tætte relationer til vena portae, vena/arteria mesenterica superior, truncus coeliacus og konfluensen mellem vena lienalis og vena mesenterica superior medfører oftest lokal indvækst i disse strukturer. Dette betyder, at patienten er non-resektabel.

Præoperativ evaluering af lokal indvækst er en vanskelig opgave, som stiller store krav til de billeddannende modaliteter, og ikke mindst til de personer som skal tolke billederne.

Problemet forværres af, at inflammation omkring tumor ofte ikke kan skelnes fra selve tumorvævet, og er inflammationen tilstrækkelig udbredt, kan den – alene af operationstekniske årsager – umuliggøre en resektion. At den kirurgiske tilgang og aggressivitet er meget forskellig fra land til land gør, at begrebet "resektabilitet" opfattes forskelligt. Dette, samt det faktum at kun ganske få undersøgelser vedrørende de billeddannende modaliteters evne til at forudsige resektabiliteten er blevet regelret korreleret til de peroperative fund, gør tolkningen af den foreliggende litteratur vanskelig.

CT, MR, PET, UL

Selvom ultralyd ofte er den primære undersøgelse er spiral CT med tynde snit og kontrastforstærkning intravenøst den mest udbredte undersøgelse, og nyere teknikker med multi-detector-CT (MDCT) har øget de diagnostiske muligheder. Kriterier for non-resektabilitet inkluderer som anført metastatisk sygdom (fx lever og peritoneum), invasion af tilstødende organer og encasement (omskedning), indvækst eller okklusion af peripancreatisk vaskulatur. Med disse kriterier har CT en næsten 100 % prædiktiv værdi vedrørende ikke-resektabel sygdom. Derimod er den negative prædiktive værdi lav og 25-50 % af de patienter, som vurderes resektable på CT, viser sig at være ikke-resektable ved laparoskopi/tomi (9). Tilsvarende problemer er beskrevet for MR (NPV 63 %) (12).

Der foreligger flere mindre studier (20 til 50 patienter), hvor MR og CT vurderes m.h.p. loco-regional udbredning af CP. Sensitiviteten vedrørende vaskulær invasion ved brug af specifikt kontrastmiddel blev bedømt til 81 % for både CT og MR (46), mens andre data inklusiv brug af MR-angiografi angiver lidt højere diagnostisk sikkerhed (47).

Der mangler fortsat data for PET (48;49).

EUS

Med hensyn til detektion af lokal indvækst i arterier (truncus coeliacus, arteria mesenterica superior) synes radial EUS at give dårligere resultater end lineær (curved array) EUS. Dette kan være et levn fra tidligere data, hvor radial EUS benyttede højere frekvenser end lineær EUS, og dermed havde en ringere penetration og visualisering af dybereliggende strukturer. Ved brug af moderne EUS udstyr bør lokal indvækst i truncus coeliacus og de første 5 cm af arteria mesenterica superior ikke overses (50). Vurdering af indvækst i vena portae, vena mesenterica superior eller konfluensen er vanskeligere end vurderingen af den arterielle indvækst, og problemet forstærkes af de divergerende holdninger til omfan-

get af og muligheden for større resektion af selve venen/venevæggen. Sammenlignende data viser, at EUS er CT og MR overlegen med hensyn til evaluering af lokal karindvækst (51), men forskellen i den diagnostiske sikkerhed er formentlig blevet mindre (52).

LAP og LUS

Ingen af de ovenfor nævnte billedmodaliteter kan identificere alle patienter med lokal non-resektabel eller dissemineret CP. Udover den vanskelige evaluering af tumors relation til vener og arterier ved pancreas, overses både overfladiske og mindre levermetastaser, samt karcinose, specielt ved fravær af ascites. Den simple laparoskopiske inspektion med mulighed for biopsi af lever, peritoneum og roden af tyndtarmskrøset fanger således yderligere 10 til 35 % non-resektable tumorer eller patienter med dissemineret lidelse i den patientgruppe som efter ikke-invasiv evaluering henvises til resektion (53-55). Den procentuelle gevinst ved LAP afhænger af det forudgående evalueringsprogram, men hvis der foretages LUS i forbindelse med LAP, stiger detektionsevnen med hensyn til at identificere de non-resektable tumorer (55-57). Som alternativ til præterapeutisk identifikation af dissemineret lidelse/lokal non-resektable tumor kan man evaluere de forskellige billedmodaliteters evne til at forudsige mikroskopisk radikalt opereret (R0-resektion). En kombination af EUS og LAP/LUS eller CT og LAP/LUS kan forudsige muligheden for R0-resektion med mere end 90 % sikkerhed (57;58). EUS og LAP/LUS er den mest kost-effektive strategi ved sammenligning med ex. CT/UL og laparoskopi (59), men moderne CT kan ændre på dette.

Re-evaluering efter downstaging

Downstaging af udvalgte patienter med lokalavanceret CP ved hjælp af kemostrålebehandling er mulig. Selektionen af patienter til denne behandling er vanskelig, men man benytter de samme billedmodaliteter og i samme sekvens som ved udredning af CP

generelt. Efter endt behandling skal patienterne re-evalueres, og denne vurdering er ligeledes vanskelig, da man ikke med sikkerhed kan skelne inflammation (stråle- eller tumorbettinget) fra malignt væv. Der foreligger kun sparsomme data vedrørende den mest optimale udredningsstrategi, men CT, EUS og LAP/LUS vil p.t. indgå i re-evalueringen af disse patienter.

Konklusion og anbefaling

Den initiale undersøgelse ved mistanke om CP er ofte transabdominal ultralyd (UL) **(B)**.

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

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

Præterapeutisk vurdering af TNM stadium og resektabilitet bør foretages med en kombination af CT/EUS og laparoskopi (LAP) med laparoskopisk ultralydsskanning (LUS) (B) EUS er bedre end CT til vurdering af lokal resektabilitet - inklusiv lymfeknudemetastasering, mens CT primært benyttes til screening for fjerne metastaser **(B)**. Dog influerer lokal ekspertise og præferencer på resultaterne for de enkelte modaliteter **(C)**.

CT og EUS (evt. LAP/LUS) bør indgå i revurderingen af patienter som har modtaget kemoterapi som led i downstaging **(C)**.

Patologisk anatomi

Den patoanatomiske undersøgelse er den eneste metode, hvormed cancer med sikkerhed kan diagnosticeres. Metoden omfatter histologiske og cytologiske undersøgelser af materiale udtaget fra patienten med henblik på 1) initial fastlæggelse af cancerdiagnosen, 2) typebestemmelse og gradering af cancer, 3) kortlægning af cancers udgangspunkt og udbredning, 4) afklaring af radikalitet i forbindelse med operativ fjernelse af cancer, 5) stadietinddeling af cancer og 6) identifikation af prognostiske cellulære markører.

1. Patoanatomisk definition og afgrænsning

Ved CP forstås i bred forstand en malign tumor med udgangspunkt i pancreas. I nærværende rapport afgrænses begrebet til udgangspunkt i den eksokrine pancreas – endokrine tumorer bliver således kun omtalt i differentialdiagnostisk sammenhæng. I henhold til WHO-klassifikationen (60) inkluderer begrebet malign tumor også visse ikke-invasive tumorformer, og afgrænsningen mellem maligne og borderline tumorer er i nogle tilfælde vanskelig, hvorfor også sidstnævnte er medtaget. Benigne tumorer er kun omtalt i differentialdiagnostisk sammenhæng.

Meget sjældne typer af karcinom, mesenkymale tumorer og maligne lymfomer med udgangspunkt i pancreas samt metastaser er ikke medtaget.

Karcinomer med udgangspunkt i nabostrukturer, fx ampulla, papilla duodeni major, ductus choledochus og den peripapillære duodenalslimhinde, er ikke omfattet. Især for adenokarcinomernes vedkommende er det imidlertid ofte problematisk at skelne mellem udgangspunkt i caput pancreatis og nabostrukturerne: De periampullære tumorer inddrager på diagnosetidspunktet i mange tilfælde to eller flere strukturer, og deres histologiske opbygning tillader ofte ikke en sikker identifikation af udgangspunktet, med mindre det på grund-

lag af en multidisciplinær vurdering kan fastslås, at canceren udgår fra en nabostruktur, klassificeres den som udgående fra pancreas.

2. Histologisk klassifikation

Der blev i Cancerregisteret i 2001 registreret 775 tilfælde af primær CP, hvoraf 62 % var baseret på en morfologisk undersøgelse (61). WHO-klassifikationen af primærtumorer i eksokrine pancreas fremgår af tabel 1.

I en opgørelse fra Nordjyllands Amt, der omfatter ca. 10 % af Danmarks befolkning, blev der i 10-årsperioden 1997-2006 på patologiafdelingerne på basis af cytologiske og histologiske undersøgelser registreret 470 nye tilfælde af primære eller formodet primære pancreastumorer, hvoraf de 453 var maligne eller formodet maligne (tabel 2, bilag 1).

Duktalt adenokarcinom

Duktalt adenokarcinom med varianter udgør 85-90 % af alle pancreastumorer. Udtrykket CP er derfor i klinisk sammenhæng blevet nærmest synonymt med duktalt adenokarcinom. I patoanatomisk sammenhæng bør udtrykket CP undgås.

60-70 % af de duktale adenokarcinomer udgår fra caput pancreatis, som regel kranielt, de øvrige tilfælde fra corpus, cauda eller – meget sjældent – ektopisk pancreasvæv. 90 % af dem rubriceres som adenokarcinom af ”hovedtype” med varierende glandulær differentiering (60;62).

I veldifferentierede områder kan neoplastiske kirtelstrukturer være vanskelige at differentiere fra reaktivt forandrede ductus og acini. Væsentlige holdepunkter for neoplasi i sådanne områder er: størrelsesvarierende, polymorfe kerner med distinkte membraner og nukleoler, mitoser, mucinfyldte cytoplasmatiske lumina (visualiseret ved PAS-Alcian/Astra bluefarvning), inkomplette kirtler, kribiforme strukturer, nekrose, enkeltliggende epitelceller i

stroma (visualiseret ved cytokeratin-farvning), mucin i stroma og spredning i kar og nerveskeder.

Mindre områder af planocellulær differentiering kan ofte påvises i duktalt adenokarcinom, især hvis der anvendes immunhistokemiske undersøgelser. Hvis områderne omfatter <30 % af tumorvævet, ændrer de ikke klassifikationen.

Gradering

Gradering bør kun foretages på resektater. Traditionelt graderer de fleste patologer tumorerne i højt, moderat og lavt differentieret adenokarcinom primært baseret på kirtelimitation og kerneatypi. WHO har anbefalet et system beskrevet af Lüttges et al. (63) med tre grader baseret på kirtelimitation, mucinproduktion, kerneatypi og mitosefrekvens. Hverken den prognostiske værdi eller reproducerbarheden af disse graderinger har i senere studier vist sig god, bl.a. fordi de fleste karcinomer er meget heterogene. Adsay et al. (64) foreslog i 2005 et graderingssystem baseret på Gleasons scoringsystem, idet de fandt en bedre korrelation til overlevelsen end WHO's gradering.

Vigtigste varianter af duktalt adenokarcinom (Tabel 1)

Mucinøst adenokarcinom (mucinøst ikkecystisk karcinom) udgør 2 % af de duktaale adenokarcinomer. Det udviser pr. definition mucinophobning i >50 % af tumorvævet.

Adenoskvamøst karcinom udgør 4 %. Denne tumortype udviser pr. definition planocellulær differentiering i mindst 30 % af tumorvævet.

Udifferentieret (anaplastisk) karcinom udgør ligeledes 4 %. Det morfologiske billede er domineret af store, pleomorfe, solidt lejrede celler. Der kan ses små områder af glandulære strukturer samt varierende indhold af planocellulære og spindlecellede (sarkomatøse) områder.

Forstadier

I klassifikationsmæssig sammenhæng anbefaler WHO "dysplasi" erstattet af "pankreatisk intraepitelial neoplasie" (PanIN), der opdeles i PanIN-IA (omfattende en stor gruppe lettere hyperplastiske forandringer), PanIN-IB (omfattende bl.a. papillær ductal hyperplasi og adenomatøs hyperplasi), PanIN-II (omfattende alle typer af PanIN-I-lignende læsioner, hvor der samtidigt er moderat epiteldysplasi) og PanIN-III (omfattende svær ductal hyperplasi, atypisk hyperplasi og carcinoma in situ) (65;66). Mucinøs cystisk tumor og intra-ductal papillær-mucinøs neoplasie (se nedenfor) anses begge for at være forstadier til ductalt adenokarcinom (67).

Serøse cystiske neoplasier

Denne gruppe udgør 1-2 % af de eksokrine pancreastumorer. Den omfatter serøst mikrocystisk adenom, (der er langt det hyppigste og karakteriseret ved talrige små cyster), serøst oligocystisk adenom (få, relative store cyster) og serøst cystadenokarcinom. Adenomene har ikke noget malignt potentiale, og det serøse cystadenokarcinom er ekstremt sjældent.

Mucinøse cystiske neoplasier (MCN)

Denne gruppe udgør 2-5 % af de eksokrine pancreastumorer. Den omfatter mucinøst cystadenom og mucinøs cystisk tumor med moderat dysplasi samt ikke-invasivt mucinøst cystadenokarcinom og (invasivt) mucinøst cystadenokarcinom. Den terminologiske kontradiktion "ikke-invasivt ... karcinom" er præget af en amerikansk holdning og det faktum, at multiple snit kan være afgørende for at skelne mellem den ikke-invasive og den invasive tumortype. MCN forekommer næsten udelukkende hos kvinder, overvejende i corpus og cauda, og er karakteriseret ved et ovarielignende, oftest østrogenreceptorpositivt stroma. Mucinøse cystiske neoplasier kommunikerer ikke med ductus pancreaticus-grenene. Ikke-

invasivt mucinøst cystadenokarcinom udviser svær dysplasi, der dog kan være meget fokal. Den invasive komponent i mucinøst cystadenokarcinom kan histologisk ikke adskilles fra et duktalt adenokarcinom.

Intraduktale papillær-mucinøse neoplasier (IPMN)

Denne gruppe udgør 1-3 % af de eksokrine pancreastumorer. Den omfatter intraduktalt papillær-mucinøst adenom og intraduktal papillær-mucinøs tumor med moderat dysplasi (borderline) samt (ikkeinvasivt og invasivt) intraduktalt papillær-mucinøst karcinom. IPMN forekommer især hos mænd og optræder i ductus pancreaticus-grenene, især i caput pancreatis, men kan findes udbredt til hele kirtlen. Det ikke-invasive karcinom udviser svær dysplasi, der dog kan være fokal. Invasiv vækst er ofte ikke erkendt præoperativt, men påvises histologisk i 10-38 % af IPMN (67;68). IPMN anses for at være forudgået af PanIN. Histologisk er afgrænsningen mellem PanIN og IPMN ikke veldefineret, men i modsætning til IPMN kan PanIN ikke erkendes makroskopisk. Den invasive komponent kan histologisk ikke adskilles fra et duktalt adenokarcinom, men adenokarcinom med udgangspunkt i IPMN har en væsentlig bedre prognose (68).

Acinærcellekarcinom

Denne tumortype udgør 1-2 %. Selv om acinærcellekarcinomet ofte er stort, er det generelt velafgrænset. Histologisk adskiller det sig tydeligt fra det duktale adenokarcinom, bl.a. ved uniforme kerner, en monomorf vækstmåde og fravær af mucin. Differentieringen fra duktalt adenokarcinom er klinisk relevant pga. et generelt langsommere forløb og en bedre prognose.

Solid-pseudopapillær tumor

Denne tumortype udgør ligeledes 1-2 %. Den forekommer overvejende hos kvinder, især yngre. Selv om solid-pseudopapillær tumor ofte er stor, er den velafgrænset, eventuelt

afkapslet. Udtrykket 'pseudopapillær' refererer til, at tumorcellerne centralt adskilles pga. dårlig kohæsion, mens de fortsat adhærer til fibrovaskulære grundstokke, hvilket giver et umiddelbart indtryk af en papillær vækstmåde. Cellerne udtrykker varierende epitheliale, mesenkymale og (neuro-)endokrine egenskaber (se afsnit 5A). Langt de fleste tumorer er benigne, og selv i tilfælde af malignitet (malign solid-pseudopapillær tumor) er forløbet langsomt og prognosen relativ god (69;70).

3. pTNM-klassifikation

Den patoanatomiske TNM-klassifikation – pTNM-klassifikationen – udgivet af International Union Against Cancer (UICC) gælder for pancreas' vedkommende kun for karcinomer i den eksokrine kirtel (71) og er gengivet i tabel 3 (bilag 2).

4. Morfologiske undersøgelser

Morfologiske undersøgelser på mistanke om en neoplastisk proces foretages på basis af cytologisk eller histologisk materiale eller en kombination af de to materialer. Cytologiske undersøgelser foretages overvejende i form af finnålsaspirater (omtalt i afsnit 4A), mens cytologisk børstebiopsi fra ampulla og ductus pancreaticus kun udgør en lille del, og udført som den eneste undersøgelse, har den en lav sensitivitet (72;73). Histologiske undersøgelser foretages især på nålebiopsier (omtalt i afsnit 4B), sjældnere på tangbiopsier taget i forbindelse med ERCP. Primær påvisning af den neoplastiske proces foretages i nogle tilfælde på resektater, hvor der ikke ved en eventuelt forudgående cytologisk eller nålebiopsisk diagnostik er påvist neoplasi. I de fleste tilfælde danner resektaterne grundlag for verifikation af tumor og tumortype, gradering og stadieinddeling m.v. (afsnit 4C).

Sensitiviteten ved påvisning af en tumor varierer for såvel finnålsaspirat som nålebiopsi fra 50-95 % med en specificitet tæt på 100 % (15;74). Enkelte sammenlignende undersøgel-

ser har fundet sensitiviteten højere, når de to metoder kombineres, end når de anvendes separat (75).

4A. Finnålsaspirationscytologi (FNAC)

Ved FNAC aspireres cytologisk materiale med en tynd nål. Ultralydsvejledt aspiration kan foretages perkutant, endoskopisk, laparoskopisk og peroperativt (76-78). Aspiraterne udstryges på objektglas og farves med May-Grünwald-Giemsa eller lignende farvning. FNAC giver mulighed for hurtig procedering i laboratoriet og dermed et hurtigt svar (<3 timer)(79). FNAC kan give fortolkningsproblemer på grund af nekrose, inflammation og autolyse. Bedømmelsen af de cellulære forandringer kræver betydelig rutine.

Specificiteten med hensyn til malignitet er i de fleste undersøgelser tæt på 100 %. I en undersøgelse af 442 Whipple-resektater fandtes 5 tilfælde af falsk positiv cytologi (1 %) (80).

FNAC er af tekniske grunde generelt mindre egnet til immunhistokemiske undersøgelser. I tiltagende omfang sikres imidlertid ved FNAC materiale til immunhistokemiske undersøgelser, idet en del af materialet nedcentrifugeres til en celleblok ("pellet"), der formalinfixeres og paraffinindstøbes (81).

4B. Histologisk nålbiopsi

Histologiske nålbiopsier udføres i de fleste tilfælde ultralydsvejledt perkutant, endoskopisk eller åbent med en 0,9 – 1,2 mm nål. Biopsien lægges omgående i 10 % neutralt buf-fet formalin og fikseres i mindst 8 timer. Kortere fiksering er egnet til almindelig histologisk undersøgelse, men kan give problemer ved immunhistokemiske undersøgelser i form af dårlig morfologi og falske negative reaktioner. Da biopsien ofte er under 1 mm i diameter, tilrådes det som standard at foretage serieskæring med bevarelse af et antal ufarvede snit på glas til evt. immunhistokemiske undersøgelser (se afsnit 5A) afhængigt af de morfologi-

ske forandringer, idet de to første og to sidste glas i serien farves med henholdsvis Hæmatoxylin-Eosin (HE) og PAS-Alcian/Astra blue (PA).

I de fleste tilfælde kan en endelig histologisk diagnose baseres på disse rutinefarvninger (74). I nogle situationer øges den diagnostiske sikkerhed ved at supplere med immunhistokemiske undersøgelser, fx til visualisering af enkeltceller ved hjælp af cytokeratinpåvisning, eller påvisning af tab af SMAD4 (se afsnit 5A).

Histologisk nålebiopsi er bedre end FNAC til subklassifikation af tumorer.

4C. Resektat

Resektater foreligger oftest i form af pankreatikoduodenektomi (Whipple-resektat), der omfatter caput (evt. også corpus) pancreatis, duodenum, ductus choledochus og peripankreatisk væv med lymfeknuder, samt evt. antrum pyloricum, galdeblære og omentum majus. Sjældnere foreligger der en distal (venstresidig, kaudal) pankreatektomi omfattende cauda og evt. corpus pancreatis, peripankreatisk væv med lymfeknuder samt milten (82). Perigastriske og perikoliske lymfeknuder skal fremsendes som separate materialer (da metastaser til disse er fjernmetastaser, se tabel 3, bilag 2).

I forbindelse med resektion foretages oftest frysensnitsundersøgelse (omtalt nederst i dette afsnit).

Præparering

Whipple-resektatet markeres af kirurgen med en lang sutur i ductus choledochus og i dorsale resektionsflade svarende til de store kar. Resektatet bør fremsendes hurtigst muligt og i frisk (ufikseret) tilstand til patologen, der foretager opklipningen, så vidt muligt i samarbejde med kirurgen. Følgende procedure anvendes (83): Ventriklen opklippes langs store eller lille kurvatur, duodenum opklippes i den konvekse side (modsat papilla duodeni major) og ductus choledocus opklippes sv.t. forsiden. I store tumorer lægges fikserings-

fremmende snit. Frisk (ufikseret) væv fra tumor udtages til biobank efter gældende aftaler. Resektatet makrofotograferes, opspændes på korkplade og fikseres i mindst 24 timer.

Makroskopi

Den makroskopiske undersøgelse er afgørende for at fastlægge tumors udgangspunkt og udbredning. Følgende beskrives: Resektatets komponenter og deres størrelsesmål samt tumors lokalisation, relationer, størrelse, form, farve, konsistens, overflade og snitflade. For cyster beskrives vægtykkelse, nodulære formationer og papillære ekskrescenser. Forandringer uden for tumor beskrives. Pancreas' dorsale resektionsflade tuschmarkeres. Udskæringen afhænger af den patoanatomiske præsentation: Som hovedregel skiveskæres pancreas sagittalt fra cauda (eller kaudale resektionsflade) mod caput frem til ca. 2 cm fra duodenalvæggen. Herefter skæres fra slimhindesiden duodenalvæggen med tilliggende pancreas i horisontale skiver. Følgende udtages som minimum til histologisk undersøgelse: tumors centrale område; tumors perifere områder (især med relation til den tuschmarkerede resektionsflade), tilliggende strukturer (duodenalvæg, ductus pancreaticus, ductus choledochus og papilla duodeni major), alle lymfeknuder (evt. opdelt efter stationer) og relevant væv uden for tumor (ventrikel etc.).

Mikroskopi

Tumor klassificeres og graderes i henhold til WHO (Tabel 1) (gradering af duktale adenokarcinomer kan dog foretages ad modum Adsay et al. (64)) og stadieinddeles i henhold til UICC (Tabel [P3]). Specialfarvninger og immunhistokemiske farvninger (jfr. afsnit 5A) afhænger af den konkrete morfologi.

Frysesnitsundersøgelse

Frysesnitsundersøgelse foretages oftest for at sikre operationens radikalitet, sjældnere – og mere problematisk – for at verificere en tumormistanke. Differentiering mellem højt dif-

ferentieret adenokarcinom og kronisk pancreatitis er til tider vanskelig, men for en rutineret patolog er sensitiviteten dog omkring 90 % og specificiteten tæt på 100 %, efter udelukkelse af 7 % som inkonklusive (84). Kriterierne svarer til dem, der er beskrevet ovenfor under duktalt adenokarcinom.

I forbindelse med Whipples operation foretages med henblik på radikalitet typisk frysensnit-sundersøgelse af pancreas' kaudale (mediale) resektionsrand, ductus choledochus-resektionsrand, væv mellem aorta og v. portae, sentinel lymfeknude (porta hepatis), andre lymfeknuder (hvis der makroskopisk er mistanke om tumor), og forandringer på leverens overflade og i peritoneum.

En vigtig differentialdiagnose til levermetastase er biliært mikrohamartom (von Meyenburgs kompleks) (85), især hvis patienten har galdevejsobstruktion, hvor der i epitelet kan forekomme reaktive forandringer, der på frysensnit kan immitere dysplasi. Markører for biliært mikrohamatom er bl.a. galde i ductus og et hyalint bindevævsstroma.

Immunhistokemisk undersøgelse af frysensnit, se afsnit 5A.

5. Specialundersøgelser

Specialundersøgelser omfatter især immunhistokemiske undersøgelser, mens molekylærbioologiske undersøgelser endnu ikke har fundet en plads i den patoanatomiske udredning. Elektronmikroskopisk undersøgelse anvendes sjældent og omtales ikke i denne rapport.

5A. Immunhistokemiske undersøgelser

Immunhistokemi er en teknik til påvisning af specifikke proteiner i celler og væv. I forbindelse med identifikation og klassifikation af pancreastumorer er teknikken et nyttigt supplement til den konventionelle histologiske undersøgelse med henblik på at opnå en større diagnostisk sikkerhed, og i et mindre antal tilfælde er den immunhistokemiske undersøgelse afgørende for diagnosen.

I det følgende gives en summarisk oversigt over de proteiner, der har størst klinisk betydning i forbindelse med diagnostik af pancreastumorer.

Tabel 4 (bilag 3) giver en oversigt over de vigtigste markørproteiner i differentialdiagnostikken af udvalgte primære pancreastumorer.

Beta-catenin er et cellemembranprotein, der i forbindelse med visse mutationer, især i adenomatøs polyposis coli (ACP) genet og E-cadherin-genet, displaceres og ophobes i cytoplasma og kerne. Aberrerende nukleær ekspression ses i næsten alle tilfælde af solid-pseudopapillær tumor (86) samt i en del tilfælde af IPMN, især maligne (87). Også i tilfælde af acinærcellekarcinom er nukleær ekspression påvist (88).

CD10 er en endopeptidase, der blandt epitheliale tumorer især er udtrykt i karcinomer udgående fra nyre, urinveje, prostata, tarm og lever, mens pancreaskarcinomer sjældnere er positive. Blandt primære pancreastumorer er cystisk-papillær (solid-pseudopapillær) tumor oftest positiv. Et mindretal af endokrine tumorer er positive (89).

CDX2 (caudal related homeobox gene 2) er en intestinal transkriptionsfaktor, der er kraftigt og homogent udtrykt i næsten alle intestinale adenokarcinomer (inklusiv de fleste adenokarcinomer med udgangspunkt i ampulla) og de fleste mucinøse karcinomer i ovarium og lunge, mens adenokarcinomer i pancreas, galdeveje og ventrikel er negative eller viser en svag og heterogen ekspression (90). CDX2-ekspression er sjælden i andre karcinomtyper. CDX2 kan derfor være en støtte i differentialdiagnostikken mellem adenokarcinomer med forskellige udgangspunkter (90-93).

Cytokeratiner (CK) er intermediære filamenter. Der findes 20 forskellige CK-typer, der altid er parrede. Mindst ét par påvises i praktisk taget alle epitheliale tumorer, men også i visse mesenkymale tumorer. Som den eneste af de i tabel 1 anførte tumorer er solid-pseudopapillær tumor ofte CK-negativ.

I alle CK-positive pancreastumorer påvises de primære, simple epiteltyper CK8/18, og i de fleste ses yderligere CK7 og CK19. Endokrine tumorer er oftest CK7- og CK19-negative. I duktalt adenokarcinom findes foruden typerne CK8, CK18, CK7 og CK19 ofte også CK17 og/eller CK5/6, der ellers især er udtrykt i komplekse epiteler og pladeepiteler. I et mindretal af duktale adenokarcinomer findes også fokal CK20, der ellers især er udtrykt i intestinale adenokarcinomer. Cytokeratinprofilen i duktale adenokarcinomer er den samme som den, der ses i adenokarcinomer med udgangspunkt i galdeveje og til dels ampulla. I udifferentieret karcinom og solidt-pseudopapillært karcinom er andre CK-typer end CK8/18 sjældne. CK-profilen har ikke væsentlig betydning for tumorklassifikationen, men især påvisning af CK17 giver dog en vis støtte i identifikationen af duktalt adenokarcinom. Til identifikation og verifikation af enkeltliggende uklassificerede eller suspekterede celler er CK-farvningen ofte af afgørende betydning (94).

Karcinoembryonalt antigen (CEA) er et membranglykoprotein, der især forekommer i fordøjelseskanalens epitel. Blandt pancreastumorer er især mucinøse tumorer og duktale adenokarcinomer positive, mens udifferentierede karcinomer og acinærcellekarcinomer er negative eller kun fokalt positive.

Estrogen receptor (ER) påvises i de fleste tilfælde af stromacellerne i MCN, men ikke i de øvrige pancreastumorer.

Ki67 påvises i cellekerner i alle faser undtagen G₀, og forekomsten af positive celler i en tumor er således udtryk for proliferationsfraktionen. Højt Ki67 index i epitheliale strukturer kan give støtte til mistanken om en neoplastisk proces.

MUC omfatter ca. 13 typer af muciner. Typerne MUC4 og MUC5AC er sparsomt udtrykt i normalt og reaktivt pancreasvæv. Overekspression ses i dysplastiske og neoplastiske forandringer (95-97). Overekspression af MUC1 ses i invasive epitheliale neoplasier (98).

MUC-profilen er den samme som i de fleste adenokarcinomer med udgangspunkt i ampulla og galdeveje. MUC2, der er nært knyttet til intestinal differentiering ses kun i beskedent omfang i pancreasneoplasier, især i IPMN (99).

p53 er et cellecykluskontrollerende protein. Mutationer i p53 genet - en af de hyppigst forekommende mutationer i maligne epitheliale tumorer - fører til akkumulation af nukleært protein. Ved duktalt adenokarcinom ses oftest p53 ekspression. Ved MCN og IPMN påvises p53 akkumulation i 20-30 % af tilfældene, korreleret til malignitetsgraden (100;101). p53 kan være til hjælp i biopsier ved differentialdiagnosen mellem reaktive og dysplastiske forandringer.

Progesteron receptor ses i solid-pseudopapillær tumor i den overvejende del af tilfældene, men forekommer også i MCN og endokrine tumorer.

SMAD4 er en transkriptionsaktivator, der er til stede i alle normale celler. Mutation i eller deletion af SMAD4 genet fører til tab af proteinekspression. Over halvdelen af duktale adenokarcinomer har tabt SMAD4 protein. Tab af proteinet er nøje knyttet til invasiv vækst, hvilket gør det anvendeligt i differentieringen overfor reaktive forandringer og in situ-neoplasier (102).

Synaptophysin er nært knyttet til neuroendokrin differentiering og den mest følsomme markør for endokrin neoplasi (103). Spredtliggende synaptophysin-positive celler ses ofte i adenokarcinomer, uden at det skal tages som udtryk for et blandet karcinom.

Immunhistokemisk undersøgelse af frysesnit

I forbindelse med peroperativ frysesnitsundersøgelse kan immunhistokemisk undersøgelse til fx påvisning af små infiltrater i lymfeknude eller enkeltliggende tumorceller i fibrøst væv foretages ved hjælp af farvning for cytokeratiner.

5B. Molekylærbiologiske undersøgelser

Der er beskrevet en række genetiske læsioner såsom punktmutationer i KRAS, p16 og TP53 samt tab af BRCA2 og SMAD4 i såvel PanIN som duktale karcinomer tydende på, at i det mindste visse genetiske læsioner er et tidligt fænomen i udviklingen af duktale karcinomer (104;105).

Ca. 5 % af pancreascancertilfældene er familiære dog uden kendt arvegang eller identificeret genetisk baggrund. Der ses ophobning af pancreascancer sammen med andre sjældne syndromer som FAMMM-syndrom, Peutz-Jeghers syndrom o.a., hvor genetiske læsioner er velbeskrevne (60).

Identifikation af genetiske ændringer spiller endnu ingen klinisk rolle, hverken diagnostisk, terapeutisk eller prognostisk, men påvisning af ændret proteinekspresion som følge af genetiske skader er relevante i den immunhistokemiske udredning (fx SMAD4, se afsnit 5A).

På grund af den hastige udvikling inden for molekylærbiologien er man i nogle centre begyndt at nedfryse frisk (ufikseret) tumorvæv til opbevaring i biobanker med henblik på evt. senere diagnostik.

Konklusion og anbefaling

Patoanatomisk diagnostik af CP har en rimeligt høj sensitivitet og en meget høj specificitet.

Grundlaget for den patoanatomiske undersøgelse og diagnostik bør være WHO- og TNM-klassifikationerne samt de i rapporten beskrevne principper for udskæring og farvning.

Differentieringen mellem CP og andre neoplastiske læsioner såvel som kronisk pancreatitis kan være vanskelig og kræver rutine.

Immunhistokemiske undersøgelser kan i nogle tilfælde støtte den morfologiske diagnostik.

Molekylærbiologiske undersøgelser har endnu ikke vundet indpas i diagnostikken.

Tabel 1: WHO's histologiske klassifikation af pancreastumorer og tilhørende danske kodninger.

(60;106)

| <u>Eksokrine</u> | Dansk Snomed-kode og kodetekst |
|---|---|
| Benign | |
| Serøst cystadenom | M84410 serøst cystadenom |
| Mucinøst cystadenom | M84700 mucinøst cystadenom |
| Intraduktalt papillær-mucinøst adenom | M84530 intraduktalt papillær-mucinøst adenom |
| Maturt teratom | M90800 maturt teratom |
| Borderline (uvist malignt potentiale) | |
| Mucinøs cystisk tumor med moderat dysplasi | M84701 mucinøst cystadenom, borderline |
| Intraduktal papillær-mucinøs tumor med moderat dysplasi | M84531 intraduktal papillær-mucinøs neoplasi |
| Solid-pseudopapillær tumor | M84521 solid-pseudopapillær tumor (1) |
| Malign | |
| Duktalt adenokarcinom | M81403 adenokarcinom M85003 invasivt duktalt karcinom(3) |
| Mucinøst ikke-cystisk karcinom | M84803 mucinøst adenokarcinom |
| Signetringscellekarcinom | M84903 signetringscellekarcinom |
| Adenoskvamøst karcinom | M85603 adenoskvamøst karcinom |
| Udifferentieret (anaplastisk) karcinom | M80203 udifferentieret karcinom |
| Udifferentieret karcinom med Osteoklastlignende kæmpeceller | M80353 udifferentieret karcinom med osteoklastlignende kæmpeceller (1) |
| Blandet duktalt karcinom og endokrint karcinom | M81543 blandet adenokarcinom og endokrint karcinom (1) |
| Serøst cystadenokarcinom | M84413 serøst cystadenokarcinom |
| Ikke-invasivt mucinøst cystadenokarcinom | M84702 ikkeinvasivt mucinøst cystadenokarcinom (1) |
| Mucinøst cystadenokarcinom | M84703 mucinøst cystadenokarcinom |
| Intraduktalt papillært-mucinøst karcinom | M84532 intraduktalt papillært-mucinøst karcinom (2) |
| Papillært-mucinøst karcinom | M84533 papillært-mucinøst karcinom (2) |
| Acinærcelekkarcinom | M85503 acinic cell karcinom |
| Acinærceleccystadenokarcinom | (findes ikke, kan kodes M85503 acinic cell karcinom + M84403 cystadenokarcinom) |
| Blandet acinærcele-endokrint karcinom | (findes ikke; kan kodes M81543 blandet adenokarcinom og endokrint karcinom) |
| Pankreatikoblastom | M89713 pankreatikoblastom |
| Malign solid-pseudopapillær tumor (Solidt-pseudopapillært karcinom) | M84523 malign solid-pseudopapillær tumor (1) |

| | |
|--|---|
| <u>Endokrine</u> | |
| Veldifferentieret endokrin tumor | |
| Fungerende | |
| Isulinom | M81510 insulinom |
| Glukagonom | M81520 glukagonom |
| Somatostatinom | M81563 somatostatinom (4) |
| Gastrinom | M81531 gastrinom |
| VIPom | M81553 VIPom (4) |
| Andre | - |
| Ikke-fungerende | |
| Ø-celle adenom (mikroadenom) | M81500 ø-celle adenom |
| Endokrin tumor | M81501 ø-celle tumor (1) M82461 neuroendokrin tumor |
| Andre | - |
| Veldifferentieret endokrint karcinom | M81503 ø-celle karcinom |
| Fungerende | |
| Insulinom | M81513 malignt insulinom |
| Glukagonom | M81523 malignt glukagonom |
| Somatostatinom | M81563 somatostatinom |
| Gastrinom | M81531 gastrinom (5) |
| VIPom | M81553 VIPom |
| Serotoninproducerende karcinom med karcinoid syndrom | (findes ikke, kan kodes M82463 neuroendokrint karcinom + S29440 karcinoidt syndrom) |
| Ikke-fungerende | |
| Lavt differentieret endokrint karcinom – småcellet karcinom | M80413 småcellet karcinom |
| Blandet eksokrint-endokrint karcinom | M81543 blandet duktalt og endokrint karcinom (1) |

(1) Oprettet i Den Danske Snomed pr. 01.08.07; (2) teksten ændret i Den Danske Snomed pr. 01.08.07; (3) koden anbefales af WHO; (4) koden ikke optimal - indikerer karcinom; (5) koden ikke optimal - indikerer veldifferentieret tumor.

Kirurgisk behandling

Radikal kirurgisk resektion af det tumorbærende afsnit af pancreas er den eneste chance for helbredelse ved CP. Resektion af caput pancreatis er den hyppigst udførte kurative resektion, idet hovedparten af tumorerne sidder i dette område. Resektionen foretages som en klassisk Whipple operation eller som en pylorus-besparende Traverso-Longmire operation. Sjældnere foretages lateral pancreasresektion, da tumorer i corpus og cauda oftest er non-resektable på diagnosetidspunktet, og da forekomsten af tumorer her er mindre end i caput. Total pancreatektomi udføres oftest i forbindelse med diffus CP. I udvalgte tilfælde er det muligt at foretage lokalresektion af mindre og overfladiske ampullære tumorer, men recidivfrekvensen er høj.

I 1899 lavede Hallstedt den første succesfulde resektion af en ampulcancer, men den første egentlige rapport om 3 succesfulde Whipple procedurer blev præsenteret i 1935 af Allen Whipple på patienter med papilcancer. Så sent som i 1960 og 1970 havde de publicerede materialer stadig lav resektabilitetsfrekvens og høj mortalitet, hvorfor en række førende kirurger foreslog, at man afstod fra at udføre denne vanskelige operation (107;108). I 1990 rapporterede Trede (109) et materiale på 118 konsekutive Whipple operationer uden mortalitet, og i dag synes mortaliteten at være under 5 % på de store centre (110). De senest publicerede danske materialer viste generelt en højere 30-dages mortalitet, men tallene varierede meget fra institution til institution (111). I systematiske undersøgelser af betydningen af specialisering, kirurg- og hospitalsvolumen (antal af operationer per kirurg eller per hospital) er det konkluderet, at specialisering og højt kirurgvolumen er af afgørende betydning for resultaterne efter pancreasresektioner (112).

Det er ikke standard i dag at kræve histologisk dokumentation for malignitet eller tidligt i proceduren at tage biopsier, hvis klinik og operativ undersøgelse taler for malignitet (se udredningsafsnit). Med den fremgangsmåde vil man operere 3-9 % med benign sygdom (113).

Intenderet kurativ resektion

Radikal pancreaticoduodenektomi (Whipples resektion)

Principielt foregår resektionen i dag som den traditionelle standard Whipples procedure (114), eller med en *fast technic*, hvor man starter med cholecystektomi, når patienten er fundet resektabel. Ved at starte opadtil i ligamentum hepatoduodenale opnås tidlig fridissektion fra porta og dermed en hurtigere resektion. Endelig er der en række centre, som anbefaler en pylorus-bevarende resektion (ppPD) (114).

Generelt bygger operationsteknikkerne mest på historisk tradition samt mindre og delvis udokumenterede ændringer, som formentlig er små skridt fremad. Det afgørende aspekt i den kirurgiske behandling er, hvordan man bedst opnår radikal resektion med et minimum af komplikationer. Disse betingelser adskiller sig ikke fra anden cancerkirurgi, men resektionstypen (R0/R1/R2) har større betydning ved CP, idet inkomplette indgreb fører til hurtigt recidiv og død.

Ændringer i den operative procedure bygger mest på at minimere følgerne af et ekstensivt indgreb. Det gælder bl.a. ved ppPD, som primært blev foreslået af Traverso og Longmire i 1978 (115) til benigne pancreaslidelser. Som navnet antyder deles duodenum lige analt for pylorus, og den efterfølgende anastomose laves eksempelvis *end-to-side* eller *end-to-end* til jejunum. Fordelen ved denne operation skulle være en hurtigere forbedring af den postoperative ernæringsstatus og reduktion i frekvensen af dumping og reflux gastritis. Siden introduktionen anvendes ppPD nu også ved maligne pancreassygdomme

og dette uden at kompromittere langtidsoverlevelsen (116;117). Man har ikke fundet signifikante forskelle mellem ppPD og Whipple's resektion med hensyn til perioperativ transfusionsbehov, morbiditet eller mortalitet (117;118). Flere studier har ikke kunnet demonstrere ernæringsmæssige eller symptomreducerende fordele ved ppPD (117), mens nogle derimod har observeret en tendens til forlænget ventrikelretention ved denne operationstype (118). Som ved alle andre sammenligninger af operationsteknikker spiller den lokale ekspertise og tradition en vigtig rolle, og desuden er der en tendens til, at de randomiserede studier har inkluderet for få patienter. ppPD er kontraindiceret ved cancer i den anterior-superiore del af pancreas (119) på grund af den korte afstand mellem tumor og delingsstedet på duodenum.

En international arbejdsgruppe har klassificeret pancreaticoduodenektomi som standard, radikal eller ekstensiv, afhængig af graden af lymfeknude- og bindevævsresektion (119).

Standard pancreaticoduodenektomi omfatter i korte træk følgende procedurer:

- Mobilisation af pancreashovedet fra retroperitoneale strukturer med en Kocher manøvre
- Kolecystektomi
- Deling af pancreas svarende til halsen over vena portae/vena mesenterica superior og mindst 1cm fra tumor
- Deling af galdegangen svarende til ductus hepaticus communis
- Proksimal deling af gastrointestinal tractus svarende til corpus / antrum ventriculi ved en Whipple-procedure, og distalt for pylorus ved ppPD
- Deling af jejunum kort efter Treitz' ligament, så en slynge kan nå op til pancreas uden stramning
- Eventuel vene-resektion for at opnå frie resektionsrande (se herunder)
- En bloc-resektion af fastlagte lymfeknudestationer (se herunder)

Detaljeret procedurebeskrivelse kan ses i Appendix A.

Ved den radikale pancreaticoduodenektomi laves lymfeknudedissektion som under standard-resektionen, men derudover suppleres med skeletering af leverarterierne, a. mesenterica superior, v. mesenterica superior, v. portae helt op til hilus hepatis, forsiden af aorta/vena cava op til truncus coeliacus, samt resektion af Gerotas fascie. Ved den ekstensive resektion foretages yderligere lymfeknuderømning fra diaphragma omkring truncus coeliacus og ned til afgangene af iliacakarrene. Således refererer disse definitioner primært til omfanget af lymfeknudedissektionen (se herunder).

Randomiserede serier har vist, at mens der ikke var forskel i den postoperative livskvalitet efter henholdsvis standard ppPV og radikal pancreaticoduodenektomi (120), så var operationstiden og morbiditeten højere i den radikale gruppe (121). Langtidsoverlevelsen synes højere i den radikale gruppe, men det var påfaldende, at signifikant flere patienter i standardgruppen udkom som R1-resektioner (122).

Total pancreatektomi

Total pancreatektomi har været foreslået for at bedre radikaliteten og reducere komplikationer. Man har ikke fundet dokumentation for en forbedret overlevelse, og operationen vil i sagens natur føre til både endo- og eksokrin insufficiens og i de fleste tilfælde tillige en øget morbiditet (123). I høj-volumen centre ligger komplikationsfrekvensen for total pancreatektomi dog omtrent på niveau med standard Whipples resektion (124), men operationen bør reserveres til diffust voksende kancer, eller hvis det af tekniske årsager ikke er muligt at bevare den laterale del af pancreas. Resektion af restpancreas kan i enkelte tilfælde blive aktuel i forbindelse med alvorlige komplikationer efter Whipples resektion.

Kirurgisk behandling af lokalavanceret tumor

Lokal indvækst i vaskulære strukturer udgør den største udfordring i forbindelse med resektion af CP. Udover den vanskelige præoperative evaluering af karindvækst, så findes der ingen universelt accepterede definitioner vedrørende graden af indvækst og behandlingen af samme. Tidligere betragtede man indvækst i forgreninger fra truncus coeliacus eller i vena portae/vena mesenterica superior som en kontraindikation mod resektion. Bortset fra a. lienalis (og v. lienalis) vil man de fleste steder fastholde, at direkte indvækst i truncus eller dens primære forgreninger kontraindicerer forsøg på resektion (125;126). Med hensyn til indvækst i venerne er holdningen blevet mere aggressiv efter at Fortner i 1977 demonstrerede, at *en bloc* resektion - inklusiv et stykke af vena portae, kunne gennemføres med en acceptabel morbiditet og mortalitet (127). Siden da har talrige studier evalueret forskellige resektionsteknikker, ledsagende morbiditet, mortalitet og betydningen af karresektion for langtidsoverlevelsen. Selektion, varierende grader af R0-resektionsrate, forskellig operationsteknisk tilgang, retrospektive serier m.m. gør evalueringen af den foreliggende litteratur meget vanskelig. I høj-volumen centre ("eksperthænder") kan en vene-resektion med fri resektionsrand gennemføres med en procedurerelateret morbiditet og mortalitet omtrent på niveau med en standard Whipple procedure. Nogle institutioner hævder, at såfremt man opnår R0-resektion er overlevelsen på højde med patienter uden venøs infiltration (126). En systematisk gennemgang af mere end 50 studier og 1646 patienter viser imidlertid, at den mediane overlevelse kun var 13 måneder og den estimerede 3- og 5-års overlevelse henholdsvis 16 % og 7 %. Indgrebene tog mediant mere end 8 timer, og det mediane blodtab var 1750 ml (128). Samlet set blev det konkluderet, at selv efter R0-resektion synes karresektion ikke at give overlevelsesresultater, som berettiger ekstensiv kirurgi.

Teknisk set kan veneresektion udføres med efterfølgende end-to-end anastomose af eks. v. portae, og kun sjældent vil der være behov for en venegraft.

Nyere data antyder, at selekterede patienter kan bringes fra et lokalavanceret og ikke-resektabelt stadium til et potentielt R0-resektionsstadium efter downstaging med radioke-moterapi (129;130), og at dette kan ske uden en øget postoperativ morbiditet og mortalitet. Både udvælgelsen af disse patienter og monitoreringen af behandlingseffekten er vanske-lig.

Omfang af lymfeknudedissektion

Udvidet lymfeknuderesektion med resektion af peripancreatisk bindevæv blev oprindelig foreslået af Fortner (131), og senere af mange andre i håb om at forbedre den dårlige langtidsoverlevelse efter resektion for CP. Som beskrevet ovenfor går betegnelsen udvidet pankreatikoduodenektomi primært på en ekstensiv lymfeknudedissektion inden for et stort område af abdomen. Sådanne indgreb har specielt negativ betydning for den postoperati-ve ventrikeltømning og øger risikoen for postoperativ diarre, mens man i øvrigt ikke med sikkerhed har kunnet påvise en højere morbiditet eller mortalitet ved sammenligning med standard lymfadenektomi (132).

En metaanalyse af de få randomiserede studier, som sammenligner standard versus eks-tensiv lymfeknudedissektion ved CP, konkluderede, at der ikke var forskel i overlevelsen, hvorfor ekstensiv lymfeknudedissektion kun kan anbefales i kontrollerede studier (132). Mod dette kan indvendes, at de randomiserede studier havde en tendens til at være for små og med manglende standardisering vedrørende omfanget af dissektionen. Det kan derfor ikke udelukkes, at ekstensiv lymfeknudedissektion vil kunne gavne udvalgte patien-ter.

Rekonstruktion

Der er beskrevet talrige mindre varianter vedrørende den rekonstruktive del af Whipples resektion, men overordnet består den af tre anastomoser: pancreatico-jejunostomi, hepatico-jejunostomi og gastro-enteroanastomose. Ved ppPD laves den sidste anastomose ofte som en *end-to-side* eller *end-to-end* duodeno-jejunostomi. Trods mange forslag til modificeringer af de enkelte anastomoseteknikker, er der ikke evidens for, at én bestemt metode bør foretrækkes frem for andre. Pancreasanastomosen er den vigtigste, idet lækage her er forbundet med besværlige komplikationer i form af fisteldannelse, abscesser, peripaneatisk nekrose og blødning. Om der ved standardteknikken laves en *end-to-side* eller *end-to-end* pancreatico-jejunostomi afhænger af de tekniske muligheder, men i begge tilfælde laves anastomosen i 2 lag. Det inderste lag anbefales i dag af mange at blive lavet i større eller mindre udstrækning ved suturering til pancreas-gangsystemet (133;134), men gevinsten er usikker og formentlig kun relevant i patienter, hvor invaginering af pancreasstumpen er vanskelig (135). Nogle centre vælger stentaflastning af anastomosen, enten lokalt til tyndtarmen eller med kateter eksternt via en tyndtarmsfistel til huden, men en reduktion i forekomsten af pancreasfistler har ikke kunnet demonstreres i en randomiseret serie (136). Hepatico-jejunostomien laves *end-to-side* og sædvanligvis i et lag, også her vælger nogle at stentaflaste anastomosen. Manglen på evidens gør som anført, at den lokale ekspertise afgør detaljerne i operationen, og dette gælder også gastro-jejunostomien.

Laparoskopisk pancreasresektion

Laparoskopisk pancreasresektion er beskrevet ved CP, og det er teknisk muligt - om end krævende - at lave forskellige pancreasresektioner uden øget postoperativ morbiditet og mortalitet. Der foreligger ikke nogen randomiserede undersøgelser eller større prospektive serier, som belyser eventuelle positive sider ved laparoskopisk frem for åben kirurgi (137).

Lateral pancreasresektion

Tumorer i cauda eller corpus pancreatis kan behandles med lateral pancreasresektion. Pancreas deles over vena portae som ved Whipples resektion, og laterale del af pancreas fridissekeres fra omgivende strukturer (138). Som regel er samtidig splenektomi nødvendig - dels af tekniske og dels af onkologiske årsager. Morbiditeten og mortaliteten efter lateral pancreasresektion er lavere end ved Whipples resektion og total pankreatektomi, og den laterale resektion kan også foretages laparoskopisk (139).

Lokalresektion af papiltumor

Lokalresektion af små benigne pancreastumorer gennem en duodenotomi er et accepteret alternativ til pancreaticoduodenektomi. Tilsvarende er muligt for små maligne tumorer, men patientselektionen er vigtig (140;141). Proceduren kan således kun anbefales til lokaliserede tumorer hos patienter, som ikke kan tåle større kirurgi, og recidivrisikoen er højere end ved regelret resektion (142). Serielle peroperative frysesnit er nødvendige for at sikre radikal operation. Der foreligger kun få og mindre serier vedrørende langtidsresultaterne efter lokalresektion af CP.

Komplikationer og behandling

Den rapporterede postoperative komplikationsrate viser store udsving (10-65 %), og dette må formodes primært at skyldes forskelle i rapportering. Reoperationsraten anslås til at være omkring 5 % (143), mens de øvrige komplikationer kan klares konservativt eller ved hjælp af interventionelle radiologiske procedurer.

Kirurgiske komplikationer i form af anastomoselækage sv.t. ventrikel, tyndtarm, galdeveje eller pancreasanastomosen er sjældne. Behandlingen vil afhænge af, om lækagen er veldræneret, eller om der udvikles diffus reaktion og sepsistegn. Ved afgrænset affektion uden ansamlinger vil behandling i det væsentlige være konservativ. Ved større lækage

svarende til pancreasanastomosen kan total pancreatektomi komme på tale. Ved større galdelækage kan transhepatisk drænage eller reoperation komme på tale. Lækage mellem ventrikel og tyndtarm bør ikke forekomme.

Selvom ældre patienter har flere komplikationer generelt, så er alder ingen selvstændig risikofaktor for udvikling af postoperative komplikationer (111;144).

Pancreasfistler og intraabdominale abscesser udgør en vigtig og alvorlig del af komplikationsspektret i forbindelse med pancreasresektioner, og tidlig detektion og behandling er essentiel for at undgå, at de udvikler sig til livstruende komplikationer.

Et højt amylaseindhold ($> 5000\text{U/l}$) i dræn ved pancreasanastomosen synes at være den bedste prædikator for udvikling af postoperative pancreasfistler (145). Hvor længe drænet skal blive i patienten beror på et individuelt skøn, men sammenligning af drænfjernelse henholdsvis 4. og 8. postoperative døgn taler for tidlig fjernelse, idet fjernelse efter 8. døgn gav signifikant flere pancreasfistler og intraabdominale abscesser (146). Per- og postoperativ indgift af somatostatin analog (Octreotid) for at nedsætte risikoen for fistler og abscesser har været undersøgt i randomiserede serier (147), men overordnet må det konkluderes, at der ikke kan påvises sikker effekt af behandlingen. Administration af profylaktisk octreotid på baggrund af en individuel peroperativ risikovurdering, eksempelvis blød pancreasrest og lille ductus pancreaticus, kan måske forsvares (148), men evidensen er mangelfuld.

Blandt andre metoder til nedsættelse af komplikationsfrekvensen har brugen af fibrinklæber til okklusion af ductus pancreaticus været undersøgt, men randomiserede serier har heller ikke her kunnet påvise nogen effekt (149).

Hovedparten af fistlerne og abscesserne kan klares ved konservativ behandling ved samtidig sufficient drænage (143).

Postoperativ blødning kan indtræffe tidligt (< 48 timer postoperativt), men kan også opstå senere end en uge postoperativt. Ved den tidlige blødning er reoperation ofte nødvendig, mens arteriografisk coiling er et attraktivt alternativ ved den sene blødning (143).

For både standard-Whipple-resektion, ppPD og total pancreatektomi gælder det, at højvolumen centre (>15 resektioner/år og >10 års erfaringsgrundlag) har en lavere perioperativ mortalitet end centre med lavere aktivitet (124;150), uafhængig af kirurgens erfaring (150), og der synes at være en trend i retning af centralisering af kirurgien ved CP (124).

Antal komplikationer efter radikal pancreaticoduodenektomi adskiller sig ikke fra standardoperationen. Der er kun et prospektivt randomiseret materiale (151), hvor man fra 1991 til 1994 randomiserede 81 patienter til enten standardresektion eller ekstensiv resektion for CP i caput. Transfusionsbehov, postoperativ morbiditet og mortalitet var ikke signifikant forskellig mellem de to grupper.

Invaliderende diaré er rapporteret (152;153), og data antyder, at fjernelse af lymfeknuder og bindevæv ved aorta (bag pancreas) er ansvarlig for diaréen. Disse lymfeknuder fjernes rutinemæssigt i flere centre (152;153), mens andre steder, hvor dette undlades, ikke har samme problemer med diaré (151). Hvis det pågældende område ikke er reseceret, vil man derfor overveje pancreasinsufficiens ved diaréproblemer.

Risikoen for udvikling af diabetes mellitus efter pancreasresektioner er mindre end 10 %, men øges ved corpus/cauda-resektion.

Præoperativ stentning af obstruerede galdeveje

Mens præoperativ stentaflastning af galdevejene ofte giver lindring for patientens icterus og de icterus-relaterede gener, er der data som antyder en forhøjet komplikationsrisiko hos de stentede patienter. Imidlertid har det været vanskeligt at drage nogle endelige konklusioner vedrørende betydningen af præoperativ stentning. Resultaterne fra et større ran-

domiseret studium mellem stentaflastning eller resektion inden for en uge (154) imødeses med interesse. Anlæggelse af metalstent synes ikke at give problemer ved evt. efterfølgende resektion (155).

Indtil videre må afgørelsen vedrørende behovet for præoperativ aflastning tages individuelt fra patient til patient.

Overlevelse efter radikal kirurgi

Hovedparten af de publicerede studier vedrørende prognosen efter radikal operation for CP angiver 3-års, 5-års og den mediane overlevelse. Mens sidstnævnte er et generelt accepteret mål for prognosen, så er det vigtigt at vide om 3- og 5-års overlevelsen er baseret på en regelret opfølgning eller blot er estimeret, og hvor vidt der er tale om samlet overlevelse, sygdomsfri overlevelse eller andre parametre.

Mens der således kan være tvivl om, hvorledes den angivne 5-års overlevelse er defineret og beregnet, synes den mediane overlevelse at være et mere robust mål til sammenligning af de forskellige data. Imidlertid vanskeliggøres denne sammenligning af data, som blander overlevelsen efter R0 og R1/R2 resektioner sammen, eller som blander populationer som har modtaget adjuverende/neoadjuverende behandling med grupper, som kun har gennemgået resektion. På trods af at adjuverende kemoterapi er blevet standardbehandling efter radikal resektion, så er hovedparten af nedenstående data baseret på resultater efter resektion alene.

Større studier angiver, at en R0-resektion kan gennemføres hos omkring 20 % af patienterne. Den mediane overlevelse ligger på 14-22 måneder efter R0-resektion, mens den estimerede 5-års overlevelse ligger på 7-25 % (156-159). Et nyere dansk studium fandt en median overlevelse på 31,5 måneder og en estimeret 5-års overlevelse på 43 % (CI:27-59 %) uden at den samlede resektionsrate i populationen var mindre end i andre materia-

ler(160). Ud over ikke-frie resektionsrande (157;159) har spredning til lymfeknuder den største negative effekt på langtidsoverlevelsen (156;159), mens flere andre faktorer (T-stadium, tumordiameter, differentieringsgrad, adjuverende/neo-adjuverende behandling, race, socioøkonomisk status m.m.) (157;158;161) spiller varierende roller for prognosen efter resektion.

Palliativ kirurgisk behandling

Overvejelserne om kirurgisk palliation afhænger af resektabilitetsudredningen. Da 65-75 % af kræfterne udvikles i caput- eller papilområdet er hyppigheden af icterus høj (162-164). Icterus udviklet ved CP er ofte refraktær over for medicinsk behandling og bør derfor aflastes. Ved kirurgisk aflastning vælges hepatico-jejunostomi, og kolecystojejunostomi fravælges normalt på grund af øget risiko for cancerindvækst i ductus cysticus og recidiv af icterus. Kolecystojejunostomi anbefales kun, hvis tumor er mere end 2-3 cm fra ductus cysticus indmunding (165). Til aflastning anvendes ofte en Roux-slynge, da den har flere fordele, hvad angår forebyggelse af lækage og cholangitis (166).

Morbiditet, mortalitet og indlæggelsesdage er generelt større ved kirurgiske teknikker end ved ikke operative teknikker i prospektive randomiserede studier (167-169). Ulempen ved stentbehandlingen er risikoen for cholangitis med ledsagende mortalitet. De selvekspanderende metalstents reducerer risikoen for cholangitis og obstruktion.

Behovet for gastroenteroanastomose er lavt (2 %) (170). I et materiale omfattende patienter uden preoperative obstruktionssymptomer fra Johns Hopkins (171) anbefales rutinemæssigt brug af aflastning, men endoluminal stentning har imidlertid ændret holdningen, så de fleste i dag ikke laver aflastning men behandling og aflastning efter behov (172-175). Laparoskopisk palliation angives at kunne gavne omkring 10-15 % af patienterne med periampullær cancer og anbefales flere steder (176;177).

Konklusion og anbefaling

R0-resektion af tumor er den eneste chance for helbredelse ved CP **(A)**

Whipples resektion (alternativt pylorusbevarende resektion) er standardbehandling ved tumorer i caput, mens lateral resektion anvendes ved tumorer i corpus og cauda. Total pankreatektomi kan være nødvendig ved diffus infiltration af pancreas, mens indgrebet ikke medfører forbedret overlevelse ved lokaliserede tumorer **(B)**

Pylorusbevarende resektion (ppPD) og Whipples resektion giver samme langtidsresultater, og der er ingen signifikante funktionelle forskelle mellem de to operationstyper **(A)**

Udvidet lymfeknudedissektion og/eller lokalresektion af kar for at opnår radikal resektion synes ikke at gavne patienten **(B)**

Den mediane overlevelse efter R0-resektion bør være mindst 30 måneder uden adjuverende behandling **(B)**

Selekterede patienter med lokalvanceret cancer kan efter downstaging med radiokemoterapi opnå en R0-resektion **(B)**

Lokalresektion af maligne tumorer ved papillen er teknisk mulig, men recidivfrekvensen er høj **(B)**

Betydende postoperative komplikationer bør ikke overstige 30 % og mortaliteten ikke 5 % **(B)**

Høj-volumen centre har lavere postoperativ mortalitet end lav-volumen centre **(B)**

De fleste komplikationer kan behandles uden reoperation.

Præoperativ stentning af ductus choledochus bør formentlig undgås **(B)**

Palliativ kirurgisk bypass omfatter primært hepatico-jejunostomi og gastro-enteroanastomose. Behovet for sidstnævnte er begrænset, og endoluminal stentning bør foretrækkes, selvom denne procedure ikke er komplikationsfri **(B)**

Onkologisk behandling

Resektabel CP

Trods fremskridt i den ikke-kirurgiske behandling af CP er den eneste kurative behandling fortsat radikal operation. Resektabel sygdom forekommer hos 20 % af patienterne. Den mediane overlevelse (mOS) for radikalt opererede patienter er kun 12-24 måneder, og kun 10-20 % er i live efter 5 år. Der er derfor stærkt behov for supplerende behandling til disse patienter. Flere ældre og små studier, men også nye og større studier har vist, at adjuverende kemoterapi (KT) og/eller radiokemoterapi (RKT) kan øge chancen for helbredelse (178-184).

I et europæisk studie (ESPAC-1) blev 541 patienter randomiseret til ingen behandling, KT eller RKT (181;182). Studiedesignet var meget kompliceret, og der blev anvendt et nu forældet stråler regime, hvilket vanskeliggør tolkning af resultatet. Der var ingen effekt af postoperativ RKT, men hos patienter, der fik adjuverende kemoterapi med 5-fluorouracil (FU), blev 5-års overlevelsen signifikant øget fra 8 % til 21 %.

I et tysk studie (CONKO-001) (183) blev 368 patienter randomiseret efter R0/R1-resektion til observation eller 6 serier KT med gemcitabin. Der var jævn fordeling af de vigtigste prognostiske faktorer, såsom stadie, histologisk grad og radikalitet. Adjuverende behandling med gemcitabin forlængede signifikant sygdomsfri overlevelse (DFS) fra median 6,9 måneder til 13,4 måneder og øgede 3-års DFS fra 7,5 % til 23,5 %. 5-års OS blev øget fra 11,5 % til 22,5 % (p=0,06).

I USA gives rutinemæssigt postoperativ RKT. I et amerikansk studie (RTOG 97-04) blev patienterne randomiseret til en kombination af adjuverende KT suppleret med adjuverende RKT (184). De første data præsenteret på den onkologiske verdenskongres (ASCO) i

2006 viste, at 3-års overlevelsen blev øget fra 21 % med 5-fluorouracil til 32 % med gemcitabin. I et igangværende europæisk studie (EORTC 40013) randomiseres patienterne til postoperativ gemcitabin alene eller gemcitabin suppleret med RKT.

Samstemmende viser ovenstående undersøgelser (ESPAC-1, CONKO-1, RTOG 97-04) og flere metaanalyser (185-188), at adjuverende gemcitabin øger den estimerede 5-års overlevelse med omkring 10 procentpoint hos patienter, der er mikroradikalt opereret (R0-resektion) for CP.

Den optimale efterbehandling af patienter med R1-resektion er ikke afklaret. Den mediane DFS er kort, og langtidsoverlevelse forekommer sjældent. Den nyeste metaanalyse (188) antyder, at patienterne kan have gavn af adjuverende RKT, mens CONKO-1-studiet antyder effekt af adjuverende KT med gemcitabin (183).

Anbefalinger

Efter R0-resektion bør patienter, som er egnede til kemoterapi, tilbydes adjuverende gemcitabin i 4-6 måneder **(A)**

Efter R1-resektion kan egnede patienter tilbydes adjuverende gemcitabin eller RKT **(B)**

Ikke-resektabel, lokalt avanceret sygdom (LACP)

Omkring 1/3 af alle patienter har LACP, hvor radikal resektion ikke er mulig primært på baggrund af bl.a. indvækst i de store kar. Ubehandlet er den mediane overlevelse ved LACP kun 6 måneder.

Strålebehandling alene (RT) eller RKT har været anvendt i årtier. De fleste studier er gennemført med stråleregimer, der i dag må anses at være forældede. Flere af disse studier viser dog klart, at RT altid bør kombineres med kemoterapi (189). En randomiseret fase III undersøgelse mellem best supportive care (BSC) og RKT viste, at RKT forlængede mOS fra 6 måneder til 13 måneder, men mere vigtigt var det, at 10-20 % opnåede så markant et

tumorsvind, at efterfølgende radikal resektion var mulig (190). Generelt mangler studierne ofte oplysninger om antal patienter, der opereres, og hvor mange af disse der opereres radikalt. Talrige fase I og II undersøgelser med forskellige kombinationer af strålebehandling og kemoterapi (primært FU eller gemcitabin) eller targeteret (målrettet biologisk) behandling har bekræftet overstående, men der er fortsat udtalt mangel på fase III undersøgelser (191;192).

På ASCO i 2006 blev et fransk studie præsenteret, hvor 119 (af 176 planlagte) patienter med LACP blev randomiseret til præoperativ RKT (60 Gy/30 fraktioner og konkomitant FU og cisplatin) eller kemoterapi med gemcitabin alene (193). Den mOS for patienter, der fik behandling med gemcitabin, var 14,3 måneder mod 8,4 måneder for gruppen, der fik RKT. Undersøgelsen kritiseres for, at der i studiet ikke er gjort rede for stråleteknikken, der var meget høj toxicitet af RKT, der var kun få patienter, der blev opereret efterfølgende, og mOS ved gemcitabin alene var usædvanlig lang.

De danske erfaringer med RKT er lovende, idet 7 af de første 28 patienter blev radikalt opereret (R0-resektion) 4-6 uger efter afsluttet RKT (129). Derfor fortsætter denne protokollerede behandling som et tilbud til patienter med potentielt resektabel sygdom efter downstaging. Udvælgelsen af patienter kræver et tæt samarbejde mellem kirurg, radiolog og onkolog. Der planlægges desuden en nordisk randomiseret undersøgelse, der vil undersøge virkningen af supplerende targeteret behandling med cetuximab.

Anbefalinger

Strålebehandling bør altid kombineres med kemoterapi **(A)**

Patienter med LACP egnede til RKT, kan tilbydes downstaging i protokolleret regi **(B)**

Patienter egnede til kemoterapi men ikke RKT kan behandles som metastaserende CP med gemcitabin. **(A)**

Metastaserende CP

Pallierende KT forlænger mOS fra 3 til 6 måneder og forbedrer patienternes livskvalitet (191;194). Siden 1997 har gemcitabin været standardbehandling med responsrate på 10 %, klinisk bedring hos 25 %, progressionsfri overlevelse (PFS) på 2-3 måneder og mOS på 6 måneder.

Kombinationsbehandling er undersøgt i talrige fase III undersøgelser med sammenlagt tusindvis af patienter, men studier før 2005 har ikke kunnet påvise bedre effekt end ved behandling med gemcitabin alene.

I en Cochrane-analyse (191) havde den undergruppe, som fik et platin-derivat i kombination med gemcitabin, en længere overlevelse. På ASCO 2007 blev der præsenteret en metaanalyse med inklusion af de nyeste studier med mere end 4000 patienter (195). Patienter, der fik gemcitabin i kombination med cisplatin/oxaliplatin eller FU/capecitabin, havde længere mOS (8-9 måneder) end patienter, der blev behandlet med gemcitabin alene. Konklusionen var, at patienter med performance status 0 og måske 1 burde tilbydes kombinationsbehandling. Kombinationsbehandlinger med platin- eller FU-derivater indebærer dog også øget toxicitet sammenlignet med enkeltstof gemcitabin.

Metaanalysen inkluderede ikke studier med targeteret behandling mod den epidermale vækstfaktor receptor (EGFR) som erlotinib og cetuximab eller mod den vaskulære endoteliale vækstfaktor (VEGF) som bevacizumab. Erlotinib i kombination med gemcitabin er godkendt i USA og Europa, idet en stor fase III undersøgelse har påvist en signifikant overlevelsesgevinst (6,4 versus 5,9 måneder) (196). Effekten af erlotinib-kombinationen på overlevelsen (+2 uger) betragtes dog af mange for at være "klinisk insignifikant", og der er yderligere ekstra toxicitet forbundet med kombinationen. Som ved anden targeteret behandling er prædiktive faktorer for behandlingseffekt af erlotinib ved CP stærkt påkrævede.

I et amerikansk studie (CALGB 80303) blev næsten 600 patienter randomiseret til gemcitabin og placebo eller gemcitabin og bevacizumab, men der fandtes ingen forskel i effekt (197). I et amerikansk studie med gemcitabin versus gemcitabin og cetuximab (SWOG S0205) blev der heller ikke påvist nogen forskel (198).

Der er ingen standardbehandling efter progression under behandling med gemcitabin. En lille tysk undersøgelse, hvor 46 patienter blev randomiseret til FU og oxaliplatin eller BSC, viste signifikant forlænget OS (fra 2,3 til 4,6 måneder) (199).

Ændringer i serum-markører (specielt CA19-9) er prædiktiv for behandlingseffekt (på linie med radiologisk respons). På ASCO GI 2007 konkluderede man, at CA19-9 bør anvendes både i den kliniske hverdag og i studier (200).

Anbefalinger

Patienter med metastaserende pancreascancer, som er egnede til kemoterapi, bør tilbydes gemcitabin **(A)**

Kombinationskemoterapi (gemcitabin kombineret med capecitabin eller oxaliplatin) bør overvejes til patienter i god almentilstand (performance status 0) **(A)**

Anden linie kemoterapi kan overvejes hos patienter i god almen tilstand og så vidt muligt i protokollert regi. **(B)**

Monitorering af behandlingseffekt med CA19-9 kan overvejes **(B)**

Opfølgning efter kirurgisk behandling for pancreascancer

Der foreligger ingen studier omkring opfølgingsstrategi efter operation, men opfølgning skal sigte på at opfylde følgende formål:

- Kontrol af funktionsniveau
- Monitorering af komplikationer og operationsresultater
- Detektion af recidiv
- Imødekomme patienternes forventning om kontrol

Funktionsniveau

Patienternes funktionsniveau bedømmes ud fra anamnese, vægt og blodprøver.

Recidiv

Recidiv er hyppigt både i form af lokalrecidiv og metastaser. Den mediane tid til recidiv ligger omkring 12 måneder (201;202). Den hyppigste lokalisation for recidiv er pancreas og/eller lever, der tilsammen udgør op til 97 % af recidiverne (202).

Der findes ingen større studier af de forskellige billeddiagnostiske muligheder for detektion af recidiv af CP. En enkelt mindre undersøgelse har vist, at PET+CT er spiral CT overlegen i detektion af lokalrecidiv, men dårligere til detektion af levermetastaser (203). Abdominal ultralyd og endoskopisk ultralyd (EUS) er ikke specifikt undersøgt med hensyn til detektion af recidiv.

Brug af biokemiske markører som CA19-9 er velbeskrevet i den primære udredning for CP og som prognostisk faktor (204), men deres rolle i opfølgning efter behandling er uafklaret.

Behandling for recidiv af pancreascancer er problematisk. Et enkelt studie har vist en tendens til bedre overlevelse efter resektion af lokalrecidiv (201). Dog endte kun 8 patienter op med en radikal re-operation, dette i en 4 års periode der inkluderede 586 primære operationer. Palliativ kemoterapi vil således være langt det hyppigste behandlingstilbud. Ind-

satsen for at finde recidiv bør afspejle de manglende muligheder for effektiv behandling, hvorfor regelmæssig radiologisk kontrol ikke er indiceret.

Konklusion og anbefaling

Sammenfattende anbefales et opfølgningsprogram bestående af:

Klinisk og biokemisk kontrol efter 1, 3, 6 og 12 måneder **(C)**

Klinisk kontrol efter 18 og 24 måneder **(C)**

Billeddiagnostiske undersøgelser er kun indiceret ved klinisk mistanke om recidiv **(C)**

Valg af billeddiagnostisk modalitet vil afhænge af det enkelte centers ekspertise.

Litteratur

(NB: Listen omfatter randomiserede onkologiske studier, som endnu kun er publiceret som abstracts)

- (1) Lowenfels AB, Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2005 July 1;95(4):649-56. (IV).
- (2) Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2004 April;59(2):99-111. (IV).
- (3) Sahmoun AE, D'Agostino RA, Jr., Bell RA, Schwenke DC. International variation in pancreatic cancer mortality for the period 1955-1998. *Eur J Epidemiol* 2003;18(8):801-16. (IIIB).
- (4) McWilliams RR, Rabe KG, Olswold C, De AM, Petersen GM. Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 2005 July 15;104(2):388-94. (IIIB).
- (5) Jorgensen MT, Mortensen MB, Gerdes AM, De Muckadell OB. Familial pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(4):387-97.
- (6) Larsson SC, Permert J, Hakansson N, Naslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer* 2005 November 28;93(11):1310-5. (IIIB).
- (7) Qiu D, Kurosawa M, Lin Y, Inaba Y, Matsuba T, Kikuchi S et al. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. *J Epidemiol* 2005 June;15 Suppl 2:S157-S167. (IIIB).
- (8) Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005 October 5;97(19):1458-65. (IIIB).
- (9) Takhar AS, Palaniappan P, Dhingsa R, Lobo DN. Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. *BMJ* 2004 September 18;329(7467):668-73. (IV).
- (10) Clarke DL, Thomson SR, Madiba TE, Sanyika C. Preoperative imaging of pancreatic cancer: a management-oriented approach. *J Am Coll Surg* 2003 January;196(1):119-29. (IV).
- (11) Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005 July;29(4):438-45. (IA).

- (12) Borbath I, Van Beers BE, Lonneux M, Schoonbroodt D, Geubel A, Gigot JF et al. Preoperative assessment of pancreatic tumors using magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasonography, positron emission tomography and laparoscopy. *Pancreatology* 2005;5(6):553-61. (IV).
- (13) Goh BK, Tan YM, Chung YF. Utility of fusion CT-PET in the diagnosis of small pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005 June 28;11(24):3800-2. (IV).
- (14) Tikkakoski T, Siniluoto T, Paivansalo M, Typpo T, Turunen J, Paja-Sarkkinen M. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle pancreatic biopsy. *Rofo* 1992 February;156(2):178-81. (III).
- (15) Di SM, Lencioni R, Solmi L, Magnolfi F, Caturelli E, De S, I et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1998 August;93(8):1329-33. (IIB).
- (16) Hancke S, Holm HH, Koch F. Ultrasonically guided percutaneous fine needle biopsy of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1975 March;140(3):361-4. (III).
- (17) Taavitsainen M, Koivuniemi A, Bondestam S, Kivisaari L, Tierala E. Ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy in focal pancreatic lesions. *Acta Radiol* 1987 September;28(5):541-3. (IIB).
- (18) Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2005 June;61(7):854-61. (III).
- (19) 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 November;58(5):690-5. (III).
- (20) Fogel EL, deBellis M, McHenry L, Watkins JL, Chappo J, Cramer H et al. Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2006 January;63(1):71-7. (IB).
- (21) Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2000 July;52(1):74-7. (III).
- (22) Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005 December;100(12):2658-61. (III).
- (23) DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004 November 16;141(10):753-63. (IIB).

- (24) Wittmann J, Kocjan G, Sgouros SN, Deheragoda M, Pereira SP. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 2006 February;17(1):27-33. (IIB).
- (25) Mitsuhashi T, Ghafari S, Chang CY, Gu M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas: cytomorphological evaluation with emphasis on adequacy assessment, diagnostic criteria and contamination from the gastrointestinal tract. *Cytopathology* 2006 February;17(1):34-41. (III).
- (26) Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002 June;97(6):1386-91. (III).
- (27) Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, Topalidis T, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2006 January 14;12(2):246-50. (III).
- (28) Eloubeidi MA, Tamhane A. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest Endosc* 2005 May;61(6):700-8. (III).
- (29) Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999 February;86(2):189-93. (III).
- (30) Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998 May;170(5):1315-22. (III).
- (31) Mortensen MB, Fristrup C, Holm FS, Pless T, Durup J, Ainsworth AP et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005 February;37(2):146-53. (IIB).
- (32) Kahl S, Malfertheiner P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of patients with solid pancreatic masses. *Dig Dis* 2004;22(1):26-31. (IV).
- (33) DeWitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 June;4(6):717-25. (III).
- (34) Tamm E, Charnsangavej C. Pancreatic cancer: current concepts in imaging for diagnosis and staging. *Cancer J* 2001 July;7(4):298-311. (IV).
- (35) Lytras D, Connor S, Bosonnet L, Jayan R, Evans J, Hughes M et al. Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Surg* 2005;22(1-2):55-61. (IIB).

- (36) Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Gines MA et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004 March;99(3):492-501. (IIA).
- (37) Ramsay D, Marshall M, Song S, Zimmerman M, Edmunds S, Yusoff I et al. Identification and staging of pancreatic tumours using computed tomography, endoscopic ultrasound and mangafodipir trisodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Australas Radiol* 2004 June;48(2):154-61. (III).
- (38) Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 1999 December;50(6):786-91. (III).
- (39) Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH, Nostrant TT, Kochman ML, Ginsberg GG et al. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 1999 July;50(1):27-33. (III).
- (40) Tio TL, Sie LH, Kallimanis G, Luiken GJ, Kimmings AN, Huibregtse K et al. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc* 1996 December;44(6):706-13. (III).
- (41) Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc* 1999 September;50(3):357-61. (IIB).
- (42) Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc* 2001 September;54(3):336-9. (III).
- (43) Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997 April;112(4):1087-95. (IIA).
- (44) Harewood GC, Wiersema MJ. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001 September;96(9):2651-6. (III).
- (45) Durup Scheel-Hincke J, Mortensen MB, Qvist N, Hovendal CP. TNM staging and assessment of resectability of pancreatic cancer by laparoscopic ultrasonography. *Surg Endosc* 1999 October;13(10):967-71. (IIB).
- (46) Romijn MG, Stoker J, van Eijck CH, van Muiswinkel JM, Torres CG, Lameris JS. MRI with mangafodipir trisodium in the detection and staging of pancreatic cancer. *J Magn Reson Imaging* 2000 August;12(2):261-8. (IIB).
- (47) Arslan A, Buanes T, Geitung JT. Pancreatic carcinoma: MR, MR angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion. *Eur J Radiol* 2001 May;38(2):151-9. (III).

- (48) Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kuhl H. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdom Imaging* 2006 January;31(1):25-35. (IV).
- (49) Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005 August;242(2):235-43. (III).
- (50) Mortensen MB. Endoscopic Ultrasonography (EUS) in Malignant Tumors of the Upper Gastrointestinal Tract [PhD Thesis]. Odense University: Odense; 1999.
- (51) Hunt GC, Faigel DO. Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Endosc* 2002 February;55(2):232-7. (III).
- (52) Chang KJ. State of the art lecture: endoscopic ultrasound (EUS) and FNA in pancreatobiliary tumors. *Endoscopy* 2006 June;38 Suppl 1:S56-S60. (IV).
- (53) Friess H, Kleeff J, Silva JC, Sadowski C, Baer HU, Buchler MW. The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies. *J Am Coll Surg* 1998 June;186(6):675-82. (III).
- (54) Conlon KC, Dougherty E, Klimstra DS, Coit DG, Turnbull AD, Brennan MF. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg* 1996 February;223(2):134-40. (IIB).
- (55) Stefanidis D, Grove KD, Schwesinger WH, Thomas CR, Jr. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review. *Ann Oncol* 2006 February;17(2):189-99. (III).
- (56) Thomson BN, Parks RW, Redhead DN, Welsh FK, Madhavan KK, Wigmore SJ et al. Refining the role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of presumed pancreatic head and ampullary tumours. *Br J Cancer* 2006 January 30;94(2):213-7. (III).
- (57) John TG, Greig JD, Carter DC, Garden OJ. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1995 February;221(2):156-64. (IIB).
- (58) Mortensen MB, Frstrup CW, Ainsworth AP, Pless T, Nielsen HO, Hovendal C. Combined preoperative endoscopic and laparoscopic ultrasonography for prediction of R0 resection in upper gastrointestinal tract cancer. *Br J Surg* 2006 June;93(6):720-5. (IIA).
- (59) Mortensen MB, Ainsworth AP, Langkilde LK, Scheel-Hincke JD, Pless T, Hovendal C. Cost-effectiveness of different diagnostic strategies in patients with nonresectable upper gastrointestinal tract malignancies. *Surg Endosc* 2000 March;14(3):278-81. (III).

- (60) Hamilton SR, Aaltonen LA, (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2000.(IV).
- (61) Sundhedsstyrelsen. Cancerincidens i Danmark 2001. 2006.(IV).
- (62) Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth Series, Fascicle 6. American Registry of Pathology; 2007.(IV).
- (63) Luttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Kloppel G. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. J Pathol 2000 June;191(2):154-61. (IIB).
- (64) Adsay NV, Basturk O, Bonnett M, Kilinc N, Andea AA, Feng J et al. A proposal for a new and more practical grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2005 June;29(6):724-33. (IIB).
- (65) Luttges J, Kloppel G. [Pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursors]. Pathologe 2005 February;26(1):12-7. (IIB).
- (66) Kloppel G, Luttges J. The pathology of ductal-type pancreatic carcinomas and pancreatic intraepithelial neoplasia: insights for clinicians. Curr Gastroenterol Rep 2004 April;6(2):111-8. (IV).
- (67) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, bores-Saavedra J, Biankin AV et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol 2004 August;28(8):977-87. (IV).
- (68) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. Ann Surg 2004 June;239(6):788-97. (IIB).
- (69) Adamthwaite JA, Verbeke CS, Stringer MD, Guillou PJ, Menon KV. Solid pseudopapillary tumour of the pancreas: diverse presentation, outcome and histology. JOP 2006;7(6):635-42. (IIB).
- (70) Cao D, Antonescu C, Wong G, Winter J, Maitra A, Adsay NV et al. Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFRA mutations. Mod Pathol 2006 September;19(9):1157-63. (IIB).
- (71) Sobin LH, WC, (eds). International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley; 2002.(IV).

- (72) Elek G, Gyokeres T, Schafer E, Burai M, Pinter F, Pap A. Early diagnosis of pancreatobiliary duct malignancies by brush cytology and biopsy. *Pathol Oncol Res* 2005;11(3):145-55. (IIB).
- (73) Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000 April;51(4 Pt 1):383-90. (IIB).
- (74) Itani KM, Taylor TV, Green LK. Needle biopsy for suspicious lesions of the head of the pancreas: pitfalls and implications for therapy. *J Gastrointest Surg* 1997 July;1(4):337-41. (IIB).
- (75) Di SM, Lencioni R, Solmi L, Magnolfi F, Caturelli E, De S, I et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1998 August;93(8):1329-33. (IIB).
- (76) Fritscher-Ravens A, Brand L, Knofel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002 November;97(11):2768-75. (IIB).
- (77) Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC, Sebo TJ, Kremers WK, Roberts LR et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology* 2006 October;131(4):1064-72. (IIB).
- (78) Stewart CJ, Mills PR, Carter R, O'Donohue J, Fullarton G, Imrie CW et al. Brush cytology in the assessment of pancreatico-biliary strictures: a review of 406 cases. *J Clin Pathol* 2001 June;54(6):449-55. (IIB).
- (79) Leiman G. My approach to pancreatic fine needle aspiration. *J Clin Pathol* 2007 January;60(1):43-9. (IIB).
- (80) Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* 2003 January;27(1):110-20. (IIB).
- (81) Fetsch PA, Simsir A, Brosky K, Abati A. Comparison of three commonly used cytologic preparations in effusion immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol* 2002 January;26(1):61-6. (IIB).
- (82) Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, ndren-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. (IIB).
- (83) Luttges J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. *Dig Surg* 1999;16(4):291-6. (IIB).

- (84) Cioc AM, Ellison EC, Proca DM, Lucas JG, Frankel WL. Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002 October;126(10):1169-73. (IIB).
- (85) Hornick JL, Lauwers GY, Odze RD. Immunohistochemistry can help distinguish metastatic pancreatic adenocarcinomas from bile duct adenomas and hamartomas of the liver. *Am J Surg Pathol* 2005 March;29(3):381-9. (IIB).
- (86) Tiemann K, Heitling U, Kosmahl M, Kloppel G. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas show an interruption of the Wnt-signaling pathway and express gene products of 11q. *Mod Pathol* 2007 September;20(9):955-60. (IIB).
- (87) Chetty R, Serra S, Salahshor S, Alsaad K, Shih W, Blaszyk H et al. Expression of Wnt-signaling pathway proteins in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a tissue microarray analysis. *Hum Pathol* 2006 February;37(2):212-7. (IIB).
- (88) Sipos B, Kloppel G. [Acinar cell carcinomas and pancreatoblastomas: related but not the same]. *Pathologe* 2005 February;26(1):37-40. (IIB).
- (89) Deschamps L, Handra-Luca A, O'Toole D, Sauvanet A, Ruzsiewicz P, Belghiti J et al. CD10 expression in pancreatic endocrine tumors: correlation with prognostic factors and survival. *Hum Pathol* 2006 July;37(7):802-8. (IIB).
- (90) Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, Yen Y, Weiss LM. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2. *Am J Surg Pathol* 2005 March;29(3):359-67. (IIB).
- (91) De Lott LB, Morrison C, Suster S, Cohn DE, Frankel WL. CDX2 is a useful marker of intestinal-type differentiation: a tissue microarray-based study of 629 tumors from various sites. *Arch Pathol Lab Med* 2005 September;129(9):1100-5. (IIB).
- (92) Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, Spichtin H, Stoios D, Bindi M et al. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2004 November;17(11):1392-9. (IIB).
- (93) Saad RS, Cho P, Silverman JF, Liu Y. Usefulness of Cdx2 in separating mucinous bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung from metastatic mucinous colorectal adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2004 September;122(3):421-7. (IIB).
- (94) Goldstein NS, Bassi D. Cytokeratins 7, 17, and 20 reactivity in pancreatic and ampulla of vater adenocarcinomas. Percentage of positivity and distribution is affected by the cut-point threshold. *Am J Clin Pathol* 2001 May;115(5):695-702. (IIB).
- (95) Jhala N, Jhala D, Vickers SM, Eltoum I, Batra SK, Manne U et al. Biomarkers in Diagnosis of pancreatic carcinoma in fine-needle aspirates. *Am J Clin Pathol* 2006 October;126(4):572-9. (IIB).

- (96) Kanno A, Satoh K, Kimura K, Hirota M, Umino J, Masamune A et al. The expression of MUC4 and MUC5AC is related to the biologic malignancy of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 2006 November;33(4):391-6. (IIB).
- (97) Terada T, Ohta T, Sasaki M, Nakanuma Y, Kim YS. Expression of MUC apomucins in normal pancreas and pancreatic tumours. *J Pathol* 1996 October;180(2):160-5. (IIB).
- (98) Ueda M, Miura Y, Kunihiro O, Ishikawa T, Ichikawa Y, Endo I et al. MUC1 overexpression is the most reliable marker of invasive carcinoma in intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT). *Hepatogastroenterology* 2005 March;52(62):398-403. (IIB).
- (99) Levi E, Klimstra DS, Andea A, Basturk O, Adsay NV. MUC1 and MUC2 in pancreatic neoplasia. *J Clin Pathol* 2004 May;57(5):456-62. (IIB).
- (100) Tomaszewska R, Karcz D, Stachura J. An immunohistochemical study of the expression of bcl-2 and p53 oncoproteins in pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1999 December;26(3):163-71. (IIB).
- (101) Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 April;23(4):410-22. (IIB).
- (102) Schwarte-Waldhoff I, Volpert OV, Bouck NP, Sipos B, Hahn SA, Klein-Scory S et al. Smad4/DPC4-mediated tumor suppression through suppression of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 August 15;97(17):9624-9. (IIB).
- (103) Portela-Gomes GM, Hacker GW, Weitgasser R. Neuroendocrine cell markers for pancreatic islets and tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004 September;12(3):183-92. (IIB).
- (104) Abraham SC, Lee JH, Hruban RH, Argani P, Furth EE, Wu TT. Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Hum Pathol* 2003 September;34(9):902-10. (IIB).
- (105) Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH. Gene expression in neoplasms of the pancreas: applications to diagnostic pathology. *Adv Anat Pathol* 2003 May;10(3):125-34. (IIB).
- (106) DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz RU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2007.(IV).
- (107) Crile GC, Jr. Criticism of conventional methods of treating solid tumours in man. *Br Med J* 1970 November 21;4(5733):489-90. (IV).

- (108) Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975 December;182(6):715-21. (III).
- (109) Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990 April;211(4):447-58. (III).
- (110) Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997 September;226(3):248-57. (III).
- (111) Trillingsgaard J, Moesgaard FA, Burcharth F, Jensen LS, Utzon J, Kehlet H. [Pancreaticoduodenectomy in Denmark, 1996-2001]. *Ugeskr Laeger* 2004 October 4;166(41):3595-7. (III).
- (112) Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg* 2007 February;94(2):145-61. (III).
- (113) Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* 2003 January;27(1):110-20. (III).
- (114) Charles J Yeo. Surgical management: Standard Whipple Procedure. In: Glenn D.Steele Jr et al, editor. *Pancreatic cancer*. 1 ed. London: BC Decker Inc; 2001. p. 99-108.
- (115) Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978 June;146(6):959-62. (IV).
- (116) Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T, Di CG, Pietrabissa A, Sbrana F et al. Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1997 September;122(3):553-66. (III).
- (117) Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004 November;240(5):738-45. (II).
- (118) Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999 May;86(5):603-7. (IB).
- (119) Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, ndren-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. (IV).

- (120) Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Coleman J et al. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *J Gastrointest Surg* 2003 January;7(1):1-9. (IB).
- (121) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002 September;236(3):355-66. (IB).
- (122) Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005 December;9(9):1191-204. (IB).
- (123) Reddy SK, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist* 2007 June;12(6):654-63. (IV).
- (124) McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME et al. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann Surg* 2007 August;246(2):246-53. (IIA).
- (125) Michalski CW, Weitz J, Buchler MW. Surgery insight: surgical management of pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007 September;4(9):526-35. (IV).
- (126) Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice. *Gastroenterology* 2005 May;128(6):1626-41. (IV).
- (127) Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 1977 July;186(1):42-50. (IV).
- (128) Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg* 2006 June;93(6):662-73. (IIA).
- (129) Jensen H, Nielsen O, Jensen J, Fristrup C, Nielsen M, Pfeiffer P. Kombineret strålebehandling og kemoterapi til patienter med ikke-resektabel lokal avanceret pancreascancer. *Ugeskr Laeger*. In press 2008. (IIB).
- (130) White RR, Tyler DS. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: the Duke experience. *Surg Oncol Clin N Am* 2004 October;13(4):675-x. (IV).
- (131) Fortner JG. Regional resection and pancreatic carcinoma. *Surgery* 1973 May;73(5):799-800. (IV).

- (132) 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 March;94(3):265-73. (IA).
- (133) Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2005 April 28;11(16):2456-61. (IV).
- (134) Hosotani R, Doi R, Imamura M. Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2002 January;26(1):99-104. (III).
- (135) Batignani G, Fratini G, Zuckermann M, Bianchini E, Tonelli F. Comparison of Wirsung-jejunal duct-to-mucosa and dunking technique for pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005 August;4(3):450-5. (III).
- (136) Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2006 November;10(9):1280-90. (IB).
- (137) Takaori K, Tanigawa N. Laparoscopic pancreatic resection: the past, present, and future. *Surg Today* 2007;37(7):535-45. (IV).
- (138) Bergenfeldt M, Moesgaard F, Burcharth F. Curative resection for left-sided pancreatic malignancy. *HPB* 2006;8(3):211-5. (III).
- (139) Melotti G, Butturini G, Piccoli M, Casetti L, Bassi C, Mullineris B et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: results on a consecutive series of 58 patients. *Ann Surg* 2007 July;246(1):77-82. (III).
- (140) Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Matzfeldt T. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg* 1999 May;134(5):526-32. (III).
- (141) Alstrup N, Burcharth F, Hauge C, Horn T. Transduodenal excision of tumours of the ampulla of Vater. *Eur J Surg* 1996 December;162(12):961-7. (III).
- (142) Yoon YS, Kim SW, Park SJ, Lee HS, Jang JY, Choi MG et al. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Ann Surg* 2005 July;242(1):92-100. (III).
- (143) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Geschwind JF, Mitchell SE, Venbrux AC et al. Pancreaticoduodenectomy: role of interventional radiologists in managing patients and complications. *J Gastrointest Surg* 2003 February;7(2):209-19. (IV).

- (144) Bottger TC, Engelmann R, Junginger T. Is age a risk factor for major pancreatic surgery? An analysis of 300 resections. *Hepatogastroenterology* 1999 July;46(28):2589-98. (III).
- (145) Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G et al. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg* 2007 August;246(2):281-7. (IIB).
- (146) Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R et al. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg* 2006 July;244(1):1-7. (III).
- (147) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000 September;232(3):419-29. (III).
- (148) Vanounou T, Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Selective Administration of Prophylactic Octreotide During Pancreaticoduodenectomy: A Clinical and Cost-Benefit Analysis in Low- and High-Risk Glands. *J Am Coll Surg* 2007 October;205(4):546-57. (IIB).
- (149) Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmieres F et al. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. *Ann Surg* 2003 January;237(1):57-65. (IB).
- (150) 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 November;222(5):638-45. (III).
- (151) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998 October;228(4):508-17. (IB).
- (152) Ishikawa O. Surgical Technique, curability and postoperative Quality of life in an Extended Pancreatectomy for Adenocarcinoma of the Pancreas. *Hepatogastroenterology* 1996;43:320-5. (IV).
- (153) Henne-Bruns D, Kremer B, Meyer-Pannwitt U, Vogel I, Schroder S. Partial duodenopancreatectomy with radical lymphadenectomy in patients with pancreatic and periampullary carcinomas: initial results. *Hepatogastroenterology* 1993 April;40(2):145-9. (IV).

- (154) van der Gaag NA, de Castro SM, Rauws EA, Bruno MJ, van Eijck CH, Kuipers EJ et al. Preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing obstructive jaundice; DRainage vs. (direct) OPeration (DROP-trial). *BMC Surg* 2007;7:3. (IB).
- (155) Lawrence C, Howell DA, Conklin DE, Stefan AM, Martin RF. Delayed pancreaticoduodenectomy for cancer patients with prior ERCP-placed, nonforeshortening, self-expanding metal stents: a positive outcome. *Gastrointest Endosc* 2006 May;63(6):804-7. (III).
- (156) 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 November;11(11):1549-55. (IIB).
- (157) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000 November;4(6):567-79. (IIB).
- (158) Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003 January;237(1):74-85. (III).
- (159) Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 2003 March;27(3):324-9. (IIB).
- (160) Frstrup C, Pless T, Nielsen H, Hovendal C, Mortensen M. Prognosen efter kurativ resektion af øvre gastrointestinal cancer. *Ugeskr Laeger*. In press 2008. (III).
- (161) Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997 May;225(5):621-33. (IIA).
- (162) Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HA, Yeo CJ, Cameron JL. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993 January;176(1):1-10. (IV).
- (163) Lillemoe KD. Palliative therapy for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998 January;7(1):199-216. (IV).
- (164) Singh SM, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989 June;69(3):599-611. (IV).
- (165) Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982 February;91(2):123-33. (IV).
- (166) Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer. *Curr Probl Surg* 1999 February;36(2):59-152. (IV).

- (167) Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989 August;30(8):1132-5. (IB).
- (168) Bornman PC, Harries-Jones EP, Tobias R, Van SG, Terblanche J. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas. *Lancet* 1986 January 11;1(8472):69-71. (IB).
- (169) Dowsett JF, Vaira D, Hatfield AR, Cairns SR, Polydorou A, Frost R et al. Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique. *Gastroenterology* 1989 April;96(4):1180-6. (III).
- (170) Espat NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surg* 1999 June;188(6):649-55. (III).
- (171) 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 September;230(3):322-8. (IB).
- (172) Lichtenstein DR, Carr-Locke DL. Endoscopic palliation for unresectable pancreatic carcinoma. *Surg Clin North Am* 1995 October;75(5):969-88. (IV).
- (173) Maetani I, Ogawa S, Hoshi H, Sato M, Yoshioka H, Igarashi Y et al. Self-expanding metal stents for palliative treatment of malignant biliary and duodenal stenoses. *Endoscopy* 1994 October;26(8):701-4. (III).
- (174) Keymling M, Wagner HJ, Vakil N, Knyrim K. Relief of malignant duodenal obstruction by percutaneous insertion of a metal stent. *Gastrointest Endosc* 1993 May;39(3):439-41. (III).
- (175) Singer SB, Asch M. Metallic stents in the treatment of duodenal obstruction: technical issues and results. *Can Assoc Radiol J* 2000 April;51(2):121-9. (III).
- (176) Sohn TA, Lillemoe KD. Surgical palliation of pancreatic cancer. *Adv Surg* 2000;34:249-71. (IV).
- (177) Friess H, Kleeff J, Silva JC, Sadowski C, Baer HU, Buchler MW. The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies. *J Am Coll Surg* 1998 June;186(6):675-82. (III).
- (178) Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993;29A(5):698-703. (IB).
- (179) Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985 August;120(8):899-903. (IB).

- (180) Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van PR, Couvreur ML, Veenhof CH et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999 December;230(6):776-82. (IB).
- (181) 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 November 10;358(9293):1576-85. (IB).
- (182) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 March 18;350(12):1200-10. (IB).
- (183) Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 January 17;297(3):267-77. (IB).
- (184) Regine, WF, Winter, KW, and Abrams, R. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:Abstract 4007. (Abstrakt).
- (185) Chua YJ, Cunningham D. Adjuvant treatment for resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005 July 10;23(20):4532-7. (IA).
- (186) Benson AB, III. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: one small step forward. *JAMA* 2007 January 17;297(3):311-3. (IA).
- (187) Bergenfeldt M, Albertsson M. Current state of adjuvant therapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2006;45(2):124-35. (IB).
- (188) Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijnl JH et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005 April 25;92(8):1372-81. (IA).
- (189) Cardenes HR, Chiorean EG, Dewitt J, Schmidt M, Loehrer P. Locally advanced pancreatic cancer: current therapeutic approach. *Oncologist* 2006 June;11(6):612-23. (IB).
- (190) Shinchii H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 May 1;53(1):146-50. (IB).
- (191) Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002093. (IA).
- (192) Saif MW. Pancreatic cancer: highlights from the 42nd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2006. *JOP* 2006;7(4):337-48. (IIA).

- (193) Chauffert, B, Mornex, F, and Bonnetain, F. Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. *J Clin Oncol* 2006;24:Abstract 4008. (Abstrakt).
- (194) Bjerregaard JK, Pfeiffer P. Kemoterapi og strålebehandling til patienter med ikke-resektabel pancreascancer. En analyse af et systematisk Cochrane-review. *Ugeskr Laeger* 2007 November 12;169(46):3949-52. (IA).
- (195) Heinemann, V, Hinke, A, Böck, S, Labianca, S, and Louvet, C. Gemcitabine-based combinations (gem+x) vs gemcitabine (gem) alone in the treatment of advanced pancreatic cancer: a meta- analysis of sixteen randomized trials. *J Clin Oncol* 2007;25:Abstract 4515. (Abstrakt).
- (196) 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 May 20;25(15):1960-6. (IB).
- (197) Kindler, HL, Niedzwiecki, D, and Hollis, D. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (CP): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *J Clin Oncol* 2007;Abstract 4508. (Abstrakt).
- (198) Philip, PA, Benedetti, J, and Fenoglio-Preiser, C. Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study. *J Clin Oncol* 2007;25:Abstract LBA4509. (Abstrakt).
- (199) Oettle, H., Pelzer, U, and Stieler, J. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *J Clin Oncol* 2005;23:Abstract 4031. (Abstrakt).
- (200) Wong, D, Ko, AH, and Hwang, J. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving fixed-dose rate gemcitabine. *Proc ASCO GI* 2007 2007;Abstract 116. (Abstrakt).
- (201) Kleeff J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Jaeger D et al. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007 April;245(4):566-72. (III).
- (202) Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1997 February;21(2):195-200. (III).

- (203) Ruf J, Lopez HE, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczyński C et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology* 2005;5(2-3):266-72. (III).
- (204) 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 June 20;24(18):2897-902. (IIB).

Bilag

Bilag 1 - Tabel 2: 470 primære pancreastumorer registreret i Nordjyllands Amt 1997-2006

| | Antal | % |
|---|--------------|----------|
| Duktalt adenokarcinom* | 432 | 91,9 |
| Neuroendokrine tumorer | 15 | 3,2 |
| Mucinøst cystadenom (inkl. borderline) | 11 | 2,3 |
| Intraduktal papillær-mucinøs tumor (inkl. borderline) | 3 | 0,6 |
| Acinic cell karcinom | 2 | 0,4 |
| Serøst cystadenom | 2 | 0,4 |
| Mucinøst cystadenokarcinom | 1 | 0,2 |
| Solidt-pseudopapillær tumor | 1 | 0,2 |
| Mesenkymal tumor | 1 | 0,2 |
| Paragangliom | 1 | 0,2 |
| Pankreatikoblastom | 1 | 0,2 |

*inkl. subtyper og finnålsaspirationscytologisk påvist (maligne) tumorceller, hvor der ikke er foretaget yderligere patoanatomisk udredning.

Bilag 2 - Tabel 3: UICCs pTNM-klassifikation for eksokrine pancreaskarcinomer. (71)

| | Forklaring | Dansk Snomed-kode (pTNM) |
|-----------------------------------|--|--------------------------|
| pT – primærtumor | | |
| pTX | Primærtumor kan ikke bedømmes | ÆF1870 |
| pT0 | Ingen tegn på primærtumor | ÆF1820 |
| pTis | Carcinoma in situ | ÆF1810 |
| pT1 | Tumor begrænset til pancreas, 2 cm eller mindre i største diameter | ÆF1830 |
| pT2 | Tumor begrænset til pancreas, mere end 2 cm i største diameter | ÆF1840 |
| pT3 | Tumor vokser uden for pancreas uden at inddrage truncus coeliacus eller arteria mesenterica superior | ÆF1850 |
| pT4 | Tumor inddrager truncus coeliacus eller arteria mesenterica superior | ÆF1860 |
| pN – regionale lymfeknuder | | |
| pNX | Regionale lymfeknuder kan ikke bedømmes | ÆF1950 |
| pN0 | Ingen regional lymfeknudemetastase | ÆF1900 |
| pN1 | Regional lymfeknudemetastase | ÆF1910 |
| pN1a | Metastase til én regional lymfeknude | ÆF1911 |
| pN1b | Metastase til flere regionale lymfeknuder | ÆF1912 |
| pM – fjernmetastaser | | |
| pMX | Fjernmetastase kan ikke bedømmes | ÆF2050 |
| pM0 | Ingen fjernmetastase | ÆF2000 |
| pM1 | Fjernmetastase | ÆF2010 |

Bilag 3 - Tabel 4: Oversigt over de vigtigste immunhistokemiske markører til differentiering mellem udvalgte primære pancreastumorer.

| | BCATn | CD10 | CK17 | CEA | Cdx2 MUC2 | ER | MUC5AC | PR | SYP | Vim |
|---------------------------------------|---------|------|------|-------|--------------|-----|--------|----|-----|-------|
| Duktalt adenokarcinom | -/+? | -/+ | +/- | +/- | -/+ (1) | - | +/- | - | - | -/(2) |
| Serøs cystisk neoplasi | - | -? | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Mucinøs cystisk neoplasi | -? | -? | - | + | - (3) | (4) | + | - | - | - |
| Intraduktal papillær-mucinøs neoplasi | -/+ (5) | +/- | - | - (6) | -/+ (7) | - | +/-? | - | - | - |
| Acinærcellekarcinom | -/+? | +/- | - | - (1) | - | - | -? | - | - | - |
| Solid-pseudopapillær tumor | + | + | - | - | - | - | - | + | -/+ | + |
| Endokrin tumor | - (5) | -/+ | - | - | - | - | - | + | + | - |

BCATn: beta-catenin, nuclear expression, CDX2: caudal related homeobox gene 2, CEA: carcinoembryonic antigen (antistof monoklonalt, Gold-type I-III), ER: estrogen receptor, MUC2: mucin antigen 2, PR: progesteron receptor, Vim: vimentin.

(1) hvis positiv da oftest fokal reaktion, (2) udifferentieret karcinom oftest positivt, (3) MUC2 ses i bægerceller; (4) stromaceller positive, (5) nukleær reaktion associeret med malignitet, (6) positivitet associeret med malignitet, (7) positivitet associeret med intestinal subtype af IPMN.

Notation

+: >90 % af tumorerne positive, +/-: 50-90 % af tumorerne positive, -/+ : 10-49 % af tumorerne positive, -: <10 % af tumorerne positive. "Positiv" betyder reaktion i mindst 10 % af cellerne, dog kan en fokal reaktion (1-9 % af cellerne) accepteres som positiv for de mest specifikke markører. "?" indikerer utilstrækkelige eller modstridende litteraturoplysninger.

Bilag 4 - Forslag til operationsteknik ved forskellige tumorer i pancreas *(Flemming Burcharth)*

Pancreatoduodenectomy (Whipple's resektion, KJLC30)

Indikationer: Tumor capitis pancreatis og periampullær cancer.

Procedure:

1. Tværgående, opadkonveks, subkostal incision. Selvholdende lækkespekler løfter kurvaturerne op.
2. Hvis diagnosen er usikker, gøres enten transduodenal nålebiopsi eller knivbiopsi fra cancersuspekt væv.
3. Inoperabilitetstegn er fund af levermetastaser, tumorgennemvækst ved roden af mesocolon transversum, fiksation mod v. cava inf., indvækst i lig. hepato-duodenale, indvækst i v. portae, positive glandler i krøsrøden eller langs v. mesenterica sup.
4. Peritoneum til højre for duodenum spaltes, så duodenum og caput pancreatis kan løsnes (Kocker's manøvre). Hæmostase med elektrokoagulation. Caput pancreatis løsnes stumpt fra v. cava inf. og aorta (operabilitetsvurdering). Glandler mellem aorta og v. cava fjernes til frysemikroskopi. Positivt svar udelukker ikke makroskopisk radikal operation, men er et dårligt prognosticum med henblik på langtids-overlevelse.
5. Omentum majus løsnes fra colon transversum. Ved at begynde langt til venstre kommer man lettest ind i bursa omentalis. Omentum majus og ventrikel løftes kranielt, så man kommer ind på forsiden af mesocolon transversum og pancreas.
6. V. colica media følges op mod underkanten af pancreas sv.t. collum. Tæt under pancreas findes den korte truncus gastrocolicus (sammenløbet af v. gastroe-

piploica dx., v. pancreatica ant. sup. og v. colica media). Truncus gastrocolicus fridissekeres varsomt og deles mellem ligaturer og 4-0 atraumatiske gennemstikninger.

Herefter kan den intrapankreatiske del af v. mesenterica sup. frilægges, og forsidens af v. mesenterica sup. løsnes stumt ud fra bagsiden af collum pancreatis ved at indføre en lukket saks eller pean og åbne den forsigtigt og trække tilbage. Evt. indvækst i højre side af venen kan nu bekræftes.

7. "Sentinel gland" (i vinklen mellem ductus choledochus og pancreas) fjernes til frysemikroskopi. Glandlen er rigelig blodforsynet, og hæmostase opnås ved elektrokoagulation og clips. Positiv frysemikroskopi udelukker ikke radikal operation.
8. Glandlen foran a. hepatica communis fjernes og sendes separat til frysemikroskopi. Positivt svar udelukker ikke operation.
9. A. hepatica communis fridissekeres til a. gastrica dx., som liggeres og gennemstikkes.
10. Fra a. hepatica communis fridissekeres a. gastroduodenalis på 2 cm, liggeres og gennemstikkes.
11. Ductus choledochus fridissekeres nedadtil i lig. hepatoduodenale. A. cystica liggeres og gennemstikkes. Ductus cysticus liggeres og gennemstikkes. Galdeblæren fjernes. Hæmostase med elektrokoagulation.
12. Ductus choledochus liggeres tæt over pancreas og deles. Den distale krave afklippes til frysemikroskopi.
13. Bindevæv og lymfebaner foran v. portae ved overkanten af pancreas liggeres og deles således, at v. portae er fri af collum pancreatis. V. portae, a. hepatica og

ductus hepaticus fridissekeres for bindevæv og glandler op til lige under hilus hepatis. Vævet sendes til frysemikroskopi.

14. Fra underkanten af pancreas tunneleres stumpet med saks eller Semb's tang mellem v. mesenterica sup./v. portae og bagsiden af collum pancreatis, indtil der er mobiliseret bag hele collum. Nogle gange må en del af tunneleringen foretages oppefra.
15. Ventriklen deles sv.t. midten med stor GIA. Anale resektionrand påsættes klotang eller kraftige, gennemgribende suturer. Nu er "point of no return" nået.
16. Der anlægges dobbelt ligatur med 1-0 omkring collum pancreatis hen mod caput (dobbelthalvstik). Collum gennemskæres med elektrokoagulation.
17. Der skæres en tynd skive af corpus nære resektionsrand (salamisnit) til frysemikroskopi, og blødende kar gennemstikkes med 3- eller 4-0 suturer.
18. 3. og 4. stykke af duodenum udløses stumpet og skarpt fra det retroperitoneale bindevæv. Undgå hul i mesocolon transversum.
19. V. portae fridissekeres, idet man løsner stumpet på højre side og bagsiden. Grene til caput pancreatis deles med 4-0 ligaturer eller hæmoclips. V. pancreaticoduodenalis post. sup. (en stor konstant vene) opsøges bagtil og til højre på v. portae ved overkanten af pancreas og deles mellem ligaturer. Vv. pancreaticoduodenales ant. inf. og post. inf. løber sammen til en kort, tyk stamme, som gerne munder ind mod bagsiden af v. mesenterica sup. lidt kranielt for 3. stykke af duodenum. Den identificeres ved at løsne v. mesenterica sup. med lille visker fra højre og venstre side. Den kan ikke ses umiddelbart, da den er rettet lige sagittalt. Den fridissekeres med forsigtighed og deles mellem ligaturer og evt. 4-0 gennemstikninger.

20. V. portae/mesenterica sup. trækkes mod ve. med lille Langenbeck, a. mesenterica sup. identificeres ved palpation og frilægges fra afgang fra aorta til a. colica media. Alle grene til caput og duodenum frilægges og deles mellem ligaturer og gennemstikninger.
21. Stumpen af corpus pancreatis fridissekeres på ca. 3 cm, idet små vener til v. lienalis deles mellem ligaturer eller hæmoclips. Evt. deles v. mesenterica inf. Stumpen befries fra overskydende væv, og blødende kar gennemstikkes med 4-0 suturer.
22. Flexura duodenojejunalis frigøres skarpt fra peritoneum, og tyndtarmen deles ca. 15 cm analt for lig. duodenojejunale, og karrene til den orale del deles mellem ligaturer.
23. Orale jejunum og 4. stykke af duodenum trækkes bag om krøsroden. Præparatet er nu kun fikseret af noget tyndt, karfattigt bindevæv bag a. mesenterica sup. Dette deles, og præparatet kan fjernes. Hæmostase i retroperitoneum ved elektrokoagulation.
24. Jejunumslyngen føres antekolisk og anastomoseres end-to-end med pancreas. Der anlægges en bageste række 3-0 knudesuturer ca. 1 cm fra resektionsfladen. De knyttes først, når alle er lagt. Der lægges en række bageste 3-0 knudesuturer mellem tyndtarmen og kanten af pancreas' resektionsflade.
25. En babyfeeding tube, med diameter tilpasset ductus pancreaticus, forsynes med ekstra sidehuller og føres i bund i ductus. Den fikseres til pancreas nær munden med 4-0 sutur. Der klippes et lille hul antimesenterielt i tyndtarmen 20-30 cm fra anastomosen, og en uterinsonde føres ind gennem hullet i orale retning til

anastomosen. Babyfeeding tubens ansats skubbes ind på spidsen af uterinsonden, og tuben trækkes igennem tarmen og ud gennem hullet.

26. Den forreste, inderste række 3-0 knudesuturer anbringes inverterende. Tyndtarmen åbnes på et 1 cm stort stykke antimesenterielt ud for det sted, hvor koledokojejunostomien senere skal anlægges. Gennem hullet indføres en Babcock's tang, som fatter pancreasstumpen indefra, og pancreas kan nu invagineres i tyndtarmen, og den sidste række knudesuturer anlægges. Pancreasstumpen skal nu være invagineret ca. 3 cm i jejunum.
27. Koledokojejunostomien anlægges end-to-side ca. 10 cm fra pancreasanastomosen. Der lægges en række bageste 4-0 knuder, idet hjørnetrådene holdes. Derpå en række inderste, gennemgribende knuder med 4-0 suturer. Forreste sutur laves med 2 rækker 4-0 knudesuturer, idet man passer nøje på ikke at suturere ind i bageste række suturer.
28. Exitpunktet for babyfeeding tuben lukkes med flere 3-0 knuder, så tuben invagineres i tarmvæggen. Tuben trækkes ud gennem stiksår i bugvæggen et passende sted kaudalt for bugvægsincisionen og fikseres til huden med suturer. Tyndtarmen sv.t. exitpunktet fikseres til peritoneum parietale med fire til fem 3-0 knudesuturer.
29. Der anlægges antekolisk gastrojejunostomi med fortløbende monofil resorberbar sutur i alle lag og en række 3-0 suturer yderst.
30. Gennem stikincision i h. side af abdomen føres et sugedræn nr. 18 bag koledokojejunostomien til bagsiden af pancreasanastomosen. Gennem stikincision i ve. side af bugvæggen indlægges sugedræn nr. 8 bag om gastrojejunostomien til forsiden af pankreatikojejunostomien. Bugvæggen lukkes lagvist.

Specielle forhold

Tumor vokset ind i v. portae/v. mesenterica sup.

Hvis dette først erkendes, når man har passeret "point of no return" gøres følgende:

1. V. portae, v. lienalis og v. mesenterica sup. fridissekeres ud for tumorområdet, og der lægges tourniquet'er på karrene. V. mesenterica inf. deles mellem ligaturer.
2. Tourniquet'erne strammes, og tumor fridissekeres. Evt. mindre defekter lukkes med 4-0 eller 5-0 karsuturer. Ved større defekter reseceres v. portae/v. mesenterica sup., og der anlægges end-to-end anatomose.
3. Hvis 2. medfører, at v. lienalis må ofres, må hele pancreas fjernes.

Postoperativt

Duodenalsonde med svagt sug. Den kan fjernes, når aspiratet er under 1 l per døgn. Sugedrænene til harmonikasug. De fjernes, når sekretionen er under 100 ml, og der ikke er mistanke om galde- eller pancreassekret i drænene. Babyfeeding tuben fjernes 12. dag.

Resectio distalis pancreatis (KJLC10)

Indikationer: Cystadenoma, cystadenocarcinoma pancreatis, cancer corporis eller cauda pancreatis.

Procedure:

1. Opadkonveks, tværgående, subkostal incision. Selvholdende spekler løfter ribbenskurvaturene.
2. Omentum majus fridissekeres fra colon transversum.
3. A. lienalis opsøges i bagvæggen af bursa omentalis, frilægges, liggeres, gennemstikkes og deles.
4. Vasa brevia deles mellem ligaturer, og miltens peritoneale ligamenter deles.
5. Peritoneum parietale spaltes på tværs af underkanten af pancreas.

6. Pancreas vippes opad, og v. lienalis på bagsiden fridissekeres sv.t. påtænkte resektionssted. Dette kræver deling mellem clips af små, men stærkt blødende vener på bagsiden af pancreas. V. lienalis deles mellem ligaturer, a. lienalis må evt. deles igen. Pancreas deles kileformet, således at resektionsranden på hø. side bliver som en "fiskemund" med form som et liggende "V". Ductus pancreaticus overskæringen ligger i bunden af "V"-et. Der sættes blød tang på pancreas til hø. for resektionslinien.
7. Den venstre del af pancreas udløses fra retroperitoneum hovedsagligt stumpet og fjernes i et med milten (*CAVE*: binyrelæsjon kan give hæmostaseproblemer).
8. Ductus pancreaticus sonderes med passende kaliber sonde eller babyfeeding tube. Sonden i ductus fikseres med en pean, der lige tager kraven af ductus med i "bidet". Ductus trækkes frem med pean'en, mens parenkymet skubbes væk. Herved kan ductus trækkes frem, så den kan liggeres med 3-0 eller 4-0 ligaturer. Knuden strammes ved tilbagetrækning af sonden. Herefter anbringes en lille omstikning på ductus' plads.
9. Blødende kar i resektionsfladen omstikkes med 4-0 suturer og herefter lukkes "fiskemunden" med en række 3-0 knuder således, at "læberne" ligger tæt sammen.
10. Gennem stikincision i venstre side af abdomen indlægges sugedræn nr. 18 til pancreas-resektionsfladen. Spidsen af drænet fikseres her med 3-0 eller 4-0 gennemstikning.

Postoperativt

Duodenalsonde med svagt sug. Sug på sugedræn. Drænet kan fjernes, når sekretionen er under 100 ml, og der ikke er mistanke om pancreassekret i drænet. Pneumokokvaccination.

Kommentarer

Under gunstige omstændigheder (fx ved insulinom eller meget lille tumor) kan cauda pancreatis fridissekeres fra a. og v. lienalis, hvorved milten kan bevares.

Resectio corporis et cauda pancreatis (KJLC10)

Indikationer: APUD'omer og CP.

Det er sjældent, at indgrebet kan foretages med kurativt sigte.

Procedure:

1. Tværgående, opadkonveks, subkostal incision. Selvholdende lænkespekler løfter kurvaturerne op.
2. Omentum majus fridissekeres fra colon transversum.
3. V. colica media følges op mod underkanten af pancreas sv.t. collum (se i øvrigt punkt 6 under Whipple's operation).
4. Adhæreencer i bursa omentalis spaltes skarpt, og venstre side af duodenum 1. og 2. stykke fridissekeres, så langt man kan komme i avaskulært væv.
5. A. hepatica communis fridissekeres, indtil a. gastroduodenalis kan frilægges, ligeres og gennemstikkes. A. hepatica skubbes kranielt, og v. portae frilægges i venstre side af lig. hepatoduodenale.
6. Der tunneleres mellem v. mesenterica sup./v. portae og collum pancreatis.
7. Hvis forholdene tillader det, laves resektionsfladen på caputsiden af pancreas kileformet og lukkes (som beskrevet under "Resectio distalis pancreatis").
8. På corpussiden holdes pancreas med blød tang eller vinklet resektionstang. V. lienalis frilægges på et par cm under clipsning eller ligatur af enkelte små vener fra pancreas.

9. A. hepatica communis følges centralt til truncus coeliacus. Herved findes a. lienalis, som liggeres og gennemstikkes ved udspringet.
10. Vævet langs underkanten af pancreas spaltes mellem ligaturer eller clips.
11. V. lienalis deles mellem ligaturer og gennemstikninger. Hvis v. mesenterica inf. munder i v. lienalis, må den også liggeres og deles.
12. Corpus/cauda pancreatis "skrælles" ud af det retroperitoneale væv, idet væv langs overkanten af pancreas deles mellem ligaturer eller clips.
13. Vasa Brevia deles mellem ligaturer, miltens ligamenter deles, og præparatet kan fjernes.
14. Ductus pancreaticus på caputsiden liggeres og gennemstikkes ("se Resectio distalis pancreatis"). Hvis resektionsfladen ikke tillader "fiskemundslukning", oversys den med 3-0 knudesuturer.
15. Der indlægges 2 sugedræn nr. 18 gennem stikincision i venstre side af abdomen. Det ene dræn går hen til pancreas-resektionsfladen og fikseres her med sutur. Det andet går til miltlejet.

Postoperativt

Duodenalsonde med svagt sug. Dræn til sug. Drænene kan ofte fjernes 4.-5. dag, hvis sekretionen er ophørt. Blodsukkeret kontrolleres hyppigt de første dage.

Pancreatectomia totalis (KJLC20)

Indikationer: Diffust voksende pancreascancer og intraduktal mucinøs pancreascancer strækkende sig gennem hele pancreas.

Procedure:

Whipple's operation (se "Pancreatiduodenectomia") fortsat som "resectio corporis et caudae pancreatis".

Postoperativt

Diabetesbehandling. Drænet mod galdeblærelejet og koledokojejunostomien fjernes 4.-5. dag, hvis sekretet er uden galde.

Hepaticojejunostomia (KJKD30)**Gastrojejunostomia (KJDE00)**

Hvis en af de foranstående pancreasresektioner ikke kan udføres, fordi kanceren er for avanceret eller spredt, kan aflastning af galdevejene foretages ved end-to-side hepaticojejunostomi.

Galdeblæren fjernes, og anastomosen foretages med 1-0 vicrylknuder i et eller to lag afhængig af forholdene.

(Der bør ikke anvendes kolecystojejunostomi, da denne ofte fungerer dårligt, eller tumor vokser ind i ductus cysticus senere i forløbet).

Ved tegn på begyndende duodenal obstruktion anlægges gastro-jejunostomi mellem oral jejunumslyng antekolisk på det mest deklive sted af curvatura major ventriculi.

Anastomosen anlægges med monofil resorberbar suturer i alle lag og en række 4-0 vicrylknuder. Anastomosen bør kunne tage 3 fingre.