

*Helsevitenskapelig fakultet  
Reseksjon av pankreashale i Tromsø  
En retrospektiv kvalitetsstudie av samtlige distale pankreasreseksjoner utført ved UNN i  
perioden 2009-2019  
Romina Moradi  
Masteroppgave i medisin (MED-3950), juni 2021  
Veileder: Kim Erlend Mortensen*



## **Forord**

Denne oppgaven er en intern kvalitetssikringsstudie som ser på korttids- og langtidsresultater etter distale pankreasreseksjoner utført på UNN Tromsø i et tidsrom på 11 år (2009-2019), og sammenligner disse med andre sentre i Norge og utlandet.

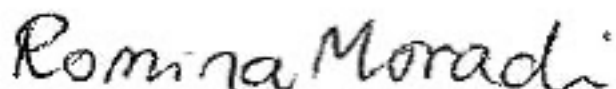
Masteroppgaven er modul MED-3950-1 20H i femteåret på medisinstudiet ved UiT, Norges arktiske universitet. Oppgaven er én av flere gastrokirurgiske prosjekter som ledes av kandidatens veileder Kim Erlend Mortensen, overlege og gastrokirurg ved UNN Tromsø og førsteamanuensis II ved Institutt for klinisk medisin UiT. Dr. Mortensen arbeider ut fra en målsetting om å bidra til forbedring av kirurgisk drift på sykehuset.

Arbeidet med oppgaven har vært krevende, utfordrende og lærerikt. Jeg har hatt stort utbytte av å jobbe med dette prosjektet. Oppgaven har gitt meg innblikk i en sykdom som på tross av lav insidens har høy dødelighet.

Jeg vil gjerne takke professor Abbas Barabadi ved Institutt for teknologi og sikkerhet ved UiT for råd og veiledning omkring de statistiske analysene.

Jeg vil også takke min hovedveileder Dr. Mortensen for tålmodighet, faglig støtte, saklighet og oppmuntring under hele prosessen. Jeg setter stor pris på de gode diskusjonene og nyttige tilbakemeldingene.

Tromsø, juni, 2021



Romina Moradi

## Innholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>Bakgrunn</b> .....	<b>1</b>
1.1	<i>Hva er pankreas?</i> .....	6
1.2	<i>Pankreatiske neoplasmer</i> .....	8
1.3	<i>Patogenese av duktalt adenokarsinom i pankreas kropp og hale</i> .....	10
1.4	<i>Makroskopisk, mikroskopisk, og noen genetiske trekk av pankreatisk duktalt adenokarsinom</i> .....	11
1.5	<i>Symptomer på pankreaskreft og utredning av tilstanden</i> .....	12
1.6	<i>Reseksjon av pankreashodet og reseksjon av pankreashalen</i> .....	15
1.6.1	Whippels.....	15
1.6.2	Distal pankreatektomi.....	15
1.6.3	Radikal reseksjon av pankreaskropp og hale.....	16
1.6.4	Minimal invasiv kirurgi.....	19
1.6.5	Distal pankreatektomi med eller uten splenektomi.....	20
1.6.6	Enukleasjon av pankreatiske neoplasmer.....	20
1.7	<i>Onkologi, multimodal behandling av pankreatisk duktalt adenokarsinom</i> .....	21
1.7.1	Rasjonale for bruk av adjuvant kjemoterapi.....	21
1.7.2	Rasjonale for bruk av neoadjuvant kjemoterapi (NAC).....	23
1.7.3	Preoperativ multimodal behandling.....	25
1.8	<i>Definisjon av postoperativ pankreasfistel</i> .....	26
1.9	<i>Nasjonale retningslinje for pankreaskreft</i> .....	27
1.10	<i>Formålet med denne oppgaven</i> .....	27
<b>2</b>	<b>Materialer og metoder</b> .....	<b>28</b>
2.1	<i>Materiale</i> .....	28
2.2	<i>Metode</i> .....	28
2.3	<i>Variabler</i> .....	28
2.4	<i>Statistikk metoder</i> .....	28
<b>3</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>29</b>
3.1	<i>Perioperative variabler</i> .....	29
3.1.1	Postoperativ drenering og postoperativ fisteldannelse.....	30
3.1.2	Reseksjonsmarginer.....	30
3.1.3	Abscess utvikling.....	30
3.1.4	ASA skår.....	30
3.1.5	Ventrikkelretensjon.....	30
3.1.6	Ikke pankreatiske komplikasjoner relatert til operasjonen.....	31
3.1.7	Reinnleggelse og reoperasjon.....	31
3.1.8	Patologi.....	31
3.2	<i>Onkologi</i> .....	31
3.3	<i>Overlevelse</i> .....	32
<b>4</b>	<b>Diskusjon</b> .....	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>Konklusjon</b> .....	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>Tabeller</b> .....	<b>37</b>

7	Figurer.....	43
8	Evaluering av referanser.....	51
9	Referanser.....	56

## Tabelliste

Tabell 1 TNM klassifisering. Overlevelsesdata. Tabellen er hentet fra Hartwig et al studien (26) .....	37
Tabell 2 Overlevelsesdata. Tabellen hentet fra Hartwig et al studien (26) .....	37
Tabell 3 ASA, The American Society of Anesthesiologists, classification of physical status(27). .....	38
Tabell 4 Clavien Dindo classification (27). .....	39
Tabell 5 Postoperative pancreatic fistula (POPF) International Study Group of Pancreatic Surgery grading. Presented after Bassi et al. (17). CT= computed tomography; US= ultrasound. ....	39
Tabell 6 Delayed gastric emptying International Study Group of Pancreatic Surgery grading (26). .....	40
Tabell 7 Postoperative komplikasjoner ifølge oppgaven. ....	40
Tabell 8 Histologi. IPMN= intraduktal papillær mucinøs neoplasma; NET= neuendokrine tumor; PDAC= pancreatic ductal adenocarcinoma; serøst cystadenom, mucinøst cystadenom, metastaser fra annet organ; GIST= gastrointestinal stromal tumor.....	40
Tabell 9 Overlevelsesrate for PDAC pasienter etter distal pancreatektomi. ....	41
Tabell 10 ECOG - Performance Status .....	41

## Figurer

Figur 1 Deskriptiv analyse alder .....	43
Figur 2 Deskriptiv analyse BMI.....	43
Figur 3 Deskriptiv analyse ASA .....	43
Figur 4 Somatostatin behandling.....	44
Figur 5 Overlevelse for histologi, lyserød kurve nr.4 viser overlevelse for PDAC.....	44
Figur 6 Overlevelse for adjuvant kjemoterapi, grønn kurve representerer de som fikk adjuvant .....	45
Figur 7 Kombinasjon av prediktorer for overlevelse, proporsjonal hazard modell .....	46
Figur 8 Hazard funksjon for gjennomsnitt av prediktorer.....	47
Figur 9 Prediktorer fisteldannelse .....	47
Figur 10 Uavhengig t-test, fisteldannelse & BMI, Ader, ASA .....	48
Figur 11.Pankreatiske lymfeknutestasjoner, ANREW M. LOWY, STEWEN D. LEACH AND PHILIP A. PHILIP, PANCREATIC CANCER (17) .....	48
Figur 13 Classification of Pancreatic Tumors Based on Gross Morphology and Malignant Potential, Hentet fra Pancreatic tumors: emphasis on CT findings and pathologic classification (40) .....	49
Figur 14 Definisjon av resektabilitet basert på AHPBA, SSO, SSAT, og NCCC klassifisering, hentet av (3).....	50

# Sammendrag

## Bakgrunn

Reseksjon av pankreashalen på grunn av malignitet, utføres på fem universitetssykehus i Norge. Både i Norge og i utlandet ser man en kraftig økning i antallet slike reseksjoner, som et resultat av økende bruk av computertomografi (CT) og magnetiske resonansundersøkelser (MR) i befolkningen generelt. Dette medfører flere tilfeldige funn av svulster i pankreas.

Tradisjonelt har reseksjoner av pankreashalen blitt utført med åpen tilgang, også kjent som laparotomi. Siden introduksjonen av mini-invasiv kirurgi, i form av laparoskopi og robot-assistert kirurgi for ca. 20 år siden, har denne typen kirurgi overtatt som standard grunnet lavere komplikasjonsrate.

## Hensikt

Hensikten med denne oppgaven er å gjøre en intern kvalitetssikringsstudie som ser på korttids- og langtidsresultater etter distale pankreasreseksjoner utført på UNN Tromsø i et tidsrom på 11 år, og sammenligne disse med resultater fra andre sentre i Norge og i utlandet.

## Materialer og metoder

Data tilknyttet distale pankreasreseksjoner utført på UNN Tromsø fra 2009-2019 ble samlet fra alle sykehus i Helse Nord, og analysert med deskriptiv analyse, kji-kvadrattest, Kaplan-Meier, log-rank, multiple og lineær regresjon.

## Resultater

Distal pankreasreseksjon ble utført på 46 pasienter i tidsrommet 2009-2019.

Negativ reseksjonsmargin hadde en andel på 91.3 prosent, positiv reseksjonsmargin, R1, hadde en andel på 8.7 prosent, og det var ingen R2 reseksjonsmargin. Gjennomsnittlig ASA skår var 2.

Ti pasienter (21.7 prosent) ble re-innlagt i Tromsø innen 30. postoperativ dag. Syv pasienter utviklet abscess.

Det ble registrert ni pankreasfistler, én pankreasfistel grad-B, som ble behandlet med antibiotika. To fistler var grad-C, som ble behandlet kirurgisk, de resterende seks fistlene var grad-A fistel med forhøyet amylaseverdier pålydende 9387 u/L, 5643 u/L, 2706 u/L, 4296 u/L, 3210 u/L, og 11260 u/L i drenvæske uten signifikant klinisk manifestasjon.



Histologisk undersøkelse av resektater viste pankreatisk duktalt adenokarsinom, hos 17 pasienter. Fem-års overlevelse for disse var 23.5 prosent. En pasient (2.2 prosent) døde innen 90 dager postoperativt. En andel på 10.9 prosent (n=5) hadde ventrikkelretensjon.

Komplikasjoner som sårruptur, atrieflimmer, hjertestans, synkope, pneumothorax og dyp venetrombose hadde en andel på 2.2 prosent, komplikasjoner som magesmerte, pleuravæske, og dyp abscess hadde en andel på 4.3 prosent for hvert tilfelle.

## **Konklusjon**

Denne studien er basert på en liten studiepopulasjon. Det er derfor vanskelig å trekke helt sikre konklusjoner om hvorvidt korttids- og langtidsutfallsmål for distal pankreasreseksjon ved UNN-Tromsø ligger på et akseptabelt nivå sammenliknet med utfallsmål fra andre sentra og fra nasjonal standard. Vi ser imidlertid at variablene «fem-års overlevelse» og «fistuleringsrate» tyder derfor på at behandlingen ved UNN Tromsø er på et akseptabelt nivå.

**Forkortelser:**

*PDAC: Pancreatic ductal adenocarcinoma*

*IPMN: Intraductal papillary mucinous neoplasm*

*NET: Pancreatic neuroendocrine tumor*

*ISGPC: International Study Group of Pancreatic Surgery*

*DPR: Distal pancreas resection*

*NorGast: Norsk register for gastrokirurgi*

*ASA: American Society of Anaesthesiologists physical status classification*

*BMI: Body mass index*

*POPF: Postoperative pankreasfistel*

*AL: Anastomoselekkasje*

*PJ: Pankreaticojejunostomi*

*PD: Pankreatoduodenectomi (Whippels operasjon)*

*NGICG-HPB: Norsk Gastrointestinal Cancer Groups, faggruppe for kreftsykdom i lever, pankreas, galleblære og gallegang*

*SLDP: Standard laparoskopisk distal pankreatektomi*

*ELDP: Utvidet laparoskopisk distal pankreatektomi*

*SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results, in USA*

# 1 Bakgrunn

Pankreaskreft er den syvende hyppigste kreftrelaterte dødsårsak i verden, og fører f.eks til mer enn 330 000 dødsfall hvert år i USA (1, 2). Tilstanden er den tolvte vanligste kreftformer i verden (1), med en aldersjustert insidensrate på 4.2 per 100 000. (Dette tilsvarte i 2012, 383 000 nye tilfeller på verdensbasis.)

Aldersjustert insidensrate for pankreaskreft blant kvinner i Norge i tidsrommet 2015-2019 var 14.1, dette tallet var 18 per 100 000 for menn, i samme tidsrommet. Antall nye caser med pankreaskreft i hele landet i tidsrommet 2015-2019 var 456 ifølge Cancer in Norway 2019.

Risikoen for å få pankreaskreft er høyere i industriland enn i utviklingsland, med en aldersjustert insidensrate på 7.2 versus 2.8, henholdsvis per 100 000. Høyest insidensrate finner vi i Nord-Amerika (7.4 per 100 000), og den laveste i Asia (3.2 per 100 000).

Mortalitetsrate har nær sammenheng med insidensrate på tvers av geografiske områder (1). Insidens er høyere blant menn enn kvinner, og alder er en viktig risikofaktor for utvikling av sykdommen. Aldersspesifikk insidensrate øker fra 10.4 per 100 000 i aldersgruppen 55-59, til 24.0 i gruppen 65-69, og til 55.7 i aldersgruppen over 75 år (2).

Data fra Surveillance, Epidemiology, and End Results, USAs SEER program, viser at antall estimerte nye tilfeller av pankreaskreft har en andel på 60.43 prosent, noe som utgjør 3.2 prosent av alle krefttilfeller i 2021. Estimert andel døde av pankreaskreft i 2021 ligger på 48.22 prosent, noe som utgjør 7.9 prosent av totalen for kreftrelaterte dødsfall (2).

Genetikk og miljøfaktorer har betydning for utvikling av pankreaskreft. Miljøfaktorer som røyking, alkoholbruk, kronisk pankreatitt, høy BMI, alder, familiær historie, fysisk aktivitet, oral helse, Helicobacter positivitet, og diabetes mellitus øker risikoen for utvikling av pankreaskreft (3).

Det er sterk assosiasjon mellom røyking og utvikling av pankreaskreft. Røyk inneholder ulike komponenter, inkludert minst 50 karsinogener som kan initiere og fremme utvikling av kreft i

pankreas (3). Flere studier bekrefter at risikoen for utvikling av pankreaskreft øker i takt med økt antall sigaretter, varighet av røyking, og pakkeår (4, 5).

Høy BMI og overvekt ansees som en annen viktig faktor som predisponerer for utvikling av pankreaskreft. Flere studier påviser assosiasjon mellom høy vekt og utvikling av pankreaskreft, disse studiene fremhever «insulinresistens» som mekanismen bak denne hypotesen (6, 7).

Familiær historie med pankreaskreft, defineres som å ha minst én førstegradsslektning med pankreaskreft (8). Opphoping av sjeldne mutasjoner i familien, øker sannsynligheten for utvikling av pankreaskreft med fem til ti prosent. Noen sjeldne mutasjoner som BRACA2 og BRACA1 mutasjon i familien, ansees som en høy risiko for pankreaskreft (9, 10).

Det er foreløpig ikke avklart hvordan diabetes mellitus disponerer for utvikling av pankreaskreft. Noen hypoteser forsøker å forklare dette. En av dem er at insulinresistens kommer sekundært til hyperinsulinemia, og den andre hypotesen er at høyt nivå av sirkulerende insulinliknende vekstfaktorer (IGF-1) i serum hemmer apoptose, og fremmer pankreaskreft (11).

Fysisk aktivitet reduserer insulinresistens, og minker sannsynligheten for utvikling av kronisk inflammasjon (12). To store meta-analyser påviser at jevnlig fysisk aktivitet reduserer risikoen for pankreaskreft med elleve prosent (13, 14).

Dårlig oralhelse er assosiert med ulike kreftformer. En meta-analyse påviser assosiasjon mellom antall løse tenner, periodontitt og utvikling av pankreaskreft (15, 16).

Klassifisering av pankreatiske neoplasmer er basert på deres cellulærtype, som gir dem klinikopatologiske og biologiske trekk (17).

Pankreatiske komponenter deles i seks kategorier: 1) Acinær, 2) Duktal, 3) Langerhanske øyer, 4) Ambiguousceller, 5) Støtteelementer (supportive elements), og 6) Potensielle celler. De to førstnevnte kategoriene utgjør eksokrin pankreas, som produserer fordøyelsesenzymer, og transporterer disse til duodenum.

Pankreatiske dukter og ductoler gir opphav til de aller fleste pankreatiske neoplasmer (18). Dukter i pankreas transporterer acinære produkter til ampulla Vateri (17). Det er dermed ikke overraskende at disse strukturene er mest utsatt for neoplastiske transformasjoner. Mange andre kreftformer som brystkreft, prostatakreft, lunge-, og kolonkreft, har opphav i epitel med høy regenereringsevne, og i celletyper med sekretoriske egenskaper som produserer mucin-liknende glykoproteiner. Dessuten er dukter og ductoler, den eneste delen av pankreas som blir direkte utsatt for miljøkarsinogener. Duktal systemet starter med sentroacinære enheter, som slutter seg til hoved pankreasgang via intralobære og interlobære dukter, som i sin tur munner ut i duodenum. Duktale celler produserer noe mucin, antagelig for å beskytte seg og for å skape optimalt miljø for fordøyelses enzymer (17).

Hoved pankreasgangen slutter seg til hovedgallegangen, og danner hepatopankreatisk ampulla (Ampulla Vateri), som er utsatt for enda mer miljøkarsinogener. Dette kan være en mulig forklaring på hvorfor nesten 60 prosent av ductalt adenokarsinom forekommer i pankreashodet heller enn i distal pankreas.

Funn som karakteriserer ductal differensiering i pankreas er tubulære strukturer, cyster, papillære strukturer, og mucinproduksjon.

Invasivt ductalt adenokarsinom er den vanligste neoplasme i pankreas, som utgjør mer enn 85 prosent av pankreatiske svulster, og gi signifikant klinisk manifestasjon. Tilstanden er den klart dødeligste form for kreft, med fem-års overlevelse mindre enn fem prosent. Når den forekommer i pankreashodet, gir den kliniske manifestasjoner som blant annet uttalt ikterus, og magesmerter. Svulster som forekommer i distal pankreas ansees derimot for å være mer utfordrende diagnostisk sett, grunnet vage symptomer, langt fremskreden sykdom på diagnosetidspunkt, og stille ikterus. Mikroskopisk sett har PDAC-svulst noen særtrekk, som er ganske unike for denne type svulster. Svulsten har differensiert kjertelmønster, men kjertelcellene viser høy infiltreringstendens til perineurale og vaskulære strukturer.

Radikal kirurgisk fjerning av PDAC-svulster, supplert med adjuvant kjemoterapi, er den eneste kurative behandlingen mot denne tilstanden (19). Mindre enn 20 prosent av pasientene er

aktuelle kirurgiske kandidater på diagnosetidspunktet. Dette på grunn av sykdomsforløpet som utvikler seg udiagnostisert over lang tid (20).

En metaanalyse viser at PDAC-svulster har tidlig tilbakefall og er resistente mot systemiske terapiformer (21). Per i dag finnes ulike konvensjonelle behandlingsmetoder for behandling av pankreaskreft, men kun 20-30 prosent av pasientene responderer på adjuvant terapi (20, 22). Flere studier (22) viser at genetisk heterogenitet og ulike histologiske fenotyper kan være årsaken til at pankreaskreft er kjemoresistent (23, 24). Noen studier viser at i tillegg til interindividuell variasjon blant pasienter med pankreaskreft, finnes heterogenitet blant ulike metastatiske lesjoner hos samme pasient (25).

Mange studier angir at både korttids- og langtidsutfallet er bedre etter reseksjon av PDAC i pankreashodet enn med PDAC i distal pankreas (26).

Det å kartlegge risikofaktorer for pankreaskreft er nødvendig for å utarbeide effektiv forebygging, tidlig diagnostisering og forbedrede behandlingsstrategier.

En norsk studie analyserte fire trender for pankreaskreft; *forekomst, diagnose, relativ overlevelse, og mortalitet*, basert på data fra Krefregisteret, i tidsrommet 1965-2007(27). Studien omfattet 21 663 pasienter, og viste at forekomst og dødelighetsrate for pankreaskreft lå omkring 6-8 per 100 000 i løpet av perioden. Diagnosetallene basert på klinisk undersøkelse alene falt fra 12.5 prosent til mindre enn én prosent over tidsrommet på 50 år, mens bruk av billeddiagnostikk som CT og MR ga stor økning i antall diagnoser; fra 3.6 prosent til mindre enn 30 prosent. På tross av sterkt forbedret diagnostisering av pankreaskreft med røntgenologiske undersøkelser, er relativ overlevelse fortsatt svært lav. Imidlertid har det de siste årene blitt observert en beskjeden forbedring i kortvarig overlevelse med ettårsoverlevelsesrate på 18 prosent for menn og 16 prosent for kvinner (28).

Distal pankreasreseksjon eller distal pankreatektomi, er en kirurgisk metode for reseksjon av svulster i pankreashalen (29). Pankreatektomi er kjent for å være et høyrisikoinngrep med lavt årlig volum for kirurger. Det er påvist korrelasjon mellom postoperativt utfall, og sykehus- og kirurgvolum (30). En studie viser at dødelighet etter sepsiske komplikasjoner på høyvolumsykehus lå på 24.2 prosent, mot 36.8 prosent på lavvolumsykehus (30). Kirurger med lite erfaring hadde høyere fistuleringdsrate (20 prosent mot 10 prosent), høyere estimert blodtap og

lengre operasjonstid sammenliknet med mer erfarne kirurger (30). Det ble også påvist at erfarne kirurger oppnådde like gode resultater uavhengig av antall utførte operasjoner på årsbasis. Videre viser studien at dødelighet, reseksjonsmarginer, og antall høstede lymfeknuter ikke var sammenlignbare mellom disse to gruppene. Pankreaskirurgi utført av en erfaren kirurg på høyvolumsykehus ses dermed på som såpass fordelaktig at sentralisering av pankreaskirurgi foreslås som en prioritert strategi. Publiserte materiale hevder at en slik sentralisering kan forhindre minst 94 dødsfall per år (28, 31).

I Norge utføres pankreaskirurgi på universitetssykehusene i Tromsø, Trondheim, Bergen, Stavanger, og Oslo.

Indikasjon for pankreaskirurgi er påvist svulst i pankreas med kliniske manifestasjoner, og bekreftes ved billeddiagnostikk (32).

I Norge utføres pankreaskirurgi vanligvis som laparoskopisk distal pankreasreseksjon med splenektomi. Oppgaveveilder angir at: « Hos pasienter med lokalavansert svulst eller som tidligere er lapartomert, vurderes åpen kirurgi». Nasjonale studier viser at laparoskopisk distal pankreatektomi kan utføres trygt (33), og at slik kirurgi gir kortere sykehusopphold (34, 35). Videre er utvidet laparoskopisk distal pankreatektomi blitt trygt utført på Rikshospitalet, på pasienter med lokalavansert svulst (36).

Utføring av pankreaskirurgi på universitetssykehusene på nasjonalt nivå, som i sin tur øker kirurgisk volum, har vært assosiert med signifikant forbedring i noen prediktorer for korttids- og langtidsutfall (32).

Norge har nylig stiftet et kvalitetsregister, for å få bedre oversikt over pankreaskreft på nasjonalt nivå (37). Formålet med registeret er å utføre kvalitetsmålinger i alle faser av sykdommen. Høy dødelighet, ensifret overlevelsesrate, og avansert sykdom ved diagnositidspunkt, gjør at et dedikert kvalitetsregister ansees som et viktig verktøy for å sikre at pasienter med pankreaskreft får lik behandling med god kvalitet.

Det står i Tidsskriftet for DEN NORSK LEGEFORENING NR. 1, 2021; 141 at: «Grunnlaget for det nasjonale kvalitetsregisteret er å gjøre det viktige målbart, ikke gjøre det målbare

viktig» (37). Videre angis noe av det registret ønsker å sette fokus på, som følger: 1) Postoperativt funksjonsnivå for pasienten etter utskrivning, 2) Forbedret beskrivelse av resultatene etter bruk av adjuvant og neoadjuvant terapi før og etter operasjon, 3) Forbedret tumorrettet behandling hos dem med nydiagnostisert pankreaskreft.

Ifølge denne publikasjonen består registrets arbeidsgruppe av en onkolog, fire medlemmer fra Norsk Gastrointestinal Cancer Groups respektive faggrupper for kreftsykdom i lever, pankreas, galleblære og gallegang, en representant fra NorGast, og tre andre medarbeidere. Det presiseres at arbeidsgruppen har lagt stor vekt på at registrering skal innebære minimal arbeidsbyrde for den enkelte lege, og en komplett innmelding nevnes som den viktigste suksessfaktoren for at kvalitetsregistret skal fungere etter hensikten (37).

Det kommer frem i rapporten at i motsetning til alle andre kreftformer, hvor diagnosetidspunkt fastsettes som datoen da biopsisvar foreligger (37), er det praksis å oppgi diagnosetidspunkt for pankreaskreft som den datoen da tilstanden blir bekreftet radiologisk. Forklaringen ligger i de store utfordringene ved diagnostisering av pankreaskreft, som krever øvede hender for endoskopisk ultralyd, sies i rapporten (37).

## **1.1 Hva er pankreas?**

Bukspyttkjertelen, pankreas, er en langstrakt kjertel som ligger på tvers i bukhulen, i området bak duodenum og ventrikkelen, inntil den bakre bukveggen, på transpylorisk plan (L1 nivå) (38). Med unntak av halen, ligger pankreas retroperitonealt, dypt inne i øvre epigastrisk og venstre hypokondrium region av magen. Organet har direkte kontakt med mange andre abdominale organer; ventrikkel, duodenum, transvers mesocolon, hovedgallegang, samt milten.

Pankreas består av fem anatomiske strukturer: 1) Hode (head), 2) Nakke (column), 3) Uncinate prosess, 4) Kropp (body), 5) Hale (tail).

Pankreas ligger nært flere store blodkar og signifikante landemerker for vaskulær anatomi. Aorta og inferior vena cava ligger posterior i forhold til pankreashodet. Arterie mesenterica superior ligger posterior for pankreasnakken, og anterior for uncinat prosess. Posterior for pankreasnakken, slår milt vene og vena mesenterica superior seg sammen, og danner hepatisk



portal vene. Milt arteriekrysser superior border av pankreas fra sitt opphav, truncus coeliacus til splenic hilum.

Grenene av milt arterie forsyner pankreas med blod. Pankreashodet forsynes ekstra med superior og inferior pancreaticoduodenal-arteriene, som igjen er grener av henholdsvis gastroduodenal og superior mesenterica-arteriene.

Venøs drenering av pankreashodet tømmes i superior mesenteric gren av hepatiske portal vene. Venøs drenering av resten av pankreas, tømmes i milt vene.

Pankreatiske lymfeknuter følger arteriell forsyning av organet. De tømmes i pancreaticosplenale og pyloriske knuter, som i sin tur dreneres til superior mesenteric og coeliace lymfeknuter. (Se figur 11).

Kjertelen består av endokrin og eksokrin del. Den endokrine delen produserer flere ulike hormoner, der de viktigste er insulin og glukagon. Den eksokrine delen klassifiseres som en lobulær serøs kjertel, den produserer bukspytt, som har en viktig funksjon i fordøyelsen. Den eksokrine delen, som utgjør ca. 95 prosent av kjertelens masse, har en mikroskopisk oppbygning som ligner på oppbyggingen av orale spyttkjertler. På samme måte som i spyttkjertlene er blæreaktige acini samlet i grupper som likner drueklaser. Hver acinus består av enkeltlag med epitelceller som omgir et hulrom. Sekretene fra hver gruppe av acini går over i en utførselsgang, et mellomstykke, (intercalated duct). Flere mellomstykker går sammen og fører sekret over i et kanalsystem med stadig større dimensjoner. Til slutt samles sekretet i én større felles kanal, som leder innholdet inn i duodenum.

Pankreasgangen forenes med gallegangen like foran åpningen til duodenum, slik at en blanding av bukspytt og galle tømmes inn i tarmen (38). Pankreatisk saft er rik på HCO<sub>3</sub>- og fordøyelsesenzymmer, som nøytraliserer gastrisk innhold med lav PH, og fullfører den intraluminale fordøyelsen av inntatte karbohydrater, proteiner og fett. Hver eksokrin kjertel er under kontroll av neurale og hormonelle signaler som starter en prosess, og koordinerer sekretorisk respons til inntatt føde (38).

## 1.2 Pankreatiske neoplasmer

Pankreatiske neoplasmer rammer både den eksokrine og den endokrine delen av kjertelen (39). Mer enn 95 prosent av pankreaskreft forekommer i den eksokrine delen, og ca. 85 prosent av dem er duktalt adenokarsinom. Lesjoner i endokrin pankreas står for mindre enn 5 prosent av neoplasmetilfeller. Cystiske lesjoner forekommer med en prevalensrate på 1.9-49.1 prosent i pankreas (39). Disse lesjonene oppdages relativt ofte på grunn av forbedring av røntgenologiske metoder. Ulike pankreatiske neoplasmer har ulike karakteristiske morfologiske trekk og varierende malignitetspotensiale. Dermed kan et klassifiseringssystem være til hjelp for karakterisering og håndtering av svulstene (40). Se figur 12 for en bedre oversikt over klassifisering av Pankreatiske neoplasmer.

Pankreascyster deles i fire grupper. 1) Pseudocyste, 2) Cystisk lesjon uten malignitetspotensiale (seriøst cystisk neoplasme SCN), 3) Cystisk lesjon med malignitetspotensiale (mucinøs cystisk neoplasme MCN, intraduktal papillær mucinøs neoplasi IPMN, solid pseudopapillær neoplasme SPN), 4) Maligne cystiske lesjoner (41).

Cystiske lesjoner med malignitetspotensial, inkludert Intraduktal Papillær Mucinøs Neoplasme (IPMNs), og Mucinøs Cystisk Neoplasme (MCNs) har potensial for å gjennomgå malignitetstransformasjoner. Et primært mål for behandling av lesjonene er å identifisere tegn på malignitet og eventuelt graden av invasivitet. Tidlig deteksjon av mucinøs cystisk neoplasme, med mistanke om høy grad av dysplasi eller invasiv cancer er viktig for forbedring av prognosen (39).

Pankreatiske neoplasmer invaderer ofte vaskulære, lymfatiske perineurale rom, milten, binyrene, ryggspylen, den tverrgående tykktarmen og magen. Peripancreatiske, gastriske, mesenteriske, omentale og portal hepatiske lymfeknuter er ofte involvert, og leveren blir ofte forstørret på grunn av metastaser. Fjernmetastaser forekommer hovedsakelig i lungene og skjelett (39).

### *Nevroendokrine svulster (P-NET)*

Øyceller i pankreas kan utvikle neoplasier som er mindre aggressive enn adenokarsinomene. Svulster med høy differensiering beholder deres evne til å produsere ulike hormoner (143). Svulster utgått fra betaceller produserer insulin og fører til anfall av hypoglykemi, gastrinomer

lager gastrin, karsinoide svulster lager serotonin. Den sistnevnte gir flushing i huden og diare. Hormonene som sådanne eller deres nedbrytningsprodukter kan utnyttes i diagnostiskøymed. mange neuroendokrine svulster er ondartede og samlebetegnelsen endokrine karsinomer brukes om svulster med høyest proliferasjonsevne. Differensierings grad varierer også av endokrine karsinomer, og proliferasjonsævne øker når differensiering går ned. Cellemarkøren Ki-67 brukes for farging av celler med høy proliferasjonsevne, andelen celler i en neuroendokrin svulst med positiv Ki-67 brukes som angivelse av malignitetsgrad av NET. Denne histologiske diagnostikken har stor betydning, i det kirurgisk behandling av NET svulster med lav proliferasjonsevne har vært nyttig på vegne av pasienter.

***Pseudocyster*** er ikke noeplastiske, men en følgetilstand av gjentatte pankretitter. Det har vært vanskelig å skille pseudocyster og mucinøse cyster, da disse fører til akutt pankreatitt når pankreasgangen fylles med slim (143).

***Cystiske neoplasmer*** deles i serøse cystadenomer, intraduktale papillære mucinøse neoplasmer, mucinøse cystiske neoplasmer og pseudopapillære tumorer (143).

Serøse cystadenomer utvikles av centroacinære celler, og utgjør ca. 2 prosent av alle neoplasmer i pankreas. Det å være serøs cyste betyr at disse cystene ikke inneholder mucin (slim), og disse cyster derfor disponerer i liten grad for akutte anfall av pankreatitt. De har et karakteristisk radiologisk utseende, honeycoub, og veksthastigheten er lav hos serøse cyster med diameter mindre enn fire cm. Disse lesjonene har verken malignitetspotensialet eller fare for fjern metastasering.

***Intraduktale papillære mucinøse neoplasmer*** er cystiske lesjoner som produserer slim (mucin) og viser papillæddannelse (143). Papillære dannelsene kan vokse i hovedgangen, sidegangene og i begge deler. Hovedgangs IPMN disponerer for akutt pankreatitt, da den tilstopper utførsel av slim. Mange av pasienter går for å ha kronisk pankreatitt på grunn av utvidelse av gangsystemet over tid. Det er veldokumentert at mixed type (IPMN som forekommer både i hovedgang og sidegangene) har et klart malignitets potensiale (143). Det krever fullstendig reseksjon av pankreas. Men total pankreatektomi utføres ikke alikevel på disse svulstene, da ulempene ved total reseksjon av pankreas er betydelig store. *Gjeldene retningslinjer er å fjerne den cystiske lesjonen, og følge opp pasienten med tanke på eventuelle nye lesjoner.*

Sidegangs- IPMN har mindre risiko for utvikling av kreft, og kan følge opp uten umiddelbar kirurgi. Det er vanskelig å utelukke at hovedgangen er invadert, slik at terskelen for å avstå fra kirurgisk behandling av IPMN, er høy (143).

Mucinøse cystiske neoplasmer produserer mucin, men viser ikke papillær dannelse, og heller ikke utgår fra gangepitelet (143). Ved fjerning av MCN vises ovarialt vev i cystveggene, hvilket tolkes etiologisk som trolig ektopisk ovarialvev i organet, og dette er utgangspunktet for dannelse av slike lesjoner. Mest parten MCN utvikles i distal pankreas, og nesten alltid hos kvinner. MCN har malignitetspotensial og skal fjernes kirurgisk.

*Pseudopapillære tumorer* kan være cystiske eller solide, svulstformen sjelden og først beskrevet av Frantz i 1959. De er oftest lokalisert til distal pankreas, og forekommer hos unge kvinner. Disse lesjonene har malignitetspotensial og skal derfor fjernes kirurgisk (143).

Lokaliserte tumorer deles inn i tre grupper: 1) Resektabel, 2) Borderline resektabel, 3) Lokalavansert. Klassifikasjonen er basert på anbefalinger utarbeidet av American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA), Society of Surgical Oncology (SSO), Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT), og the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (42, 144). Se figur 13 for definisjon av resektabilitet.

### **1.3 Patogenese av duktalt adenokarsinom i pankreas kropp og hale**

Adenokarsinom av duktal type i pankreas (PDAC), utgår av eksokrin del, og nevnes som «Pancreatic cancer» i internasjonal litteratur. PDAC er den fjerde hyppigste kreftrelaterte dødsårsak i den vestlige verden, etter lungecancer, koloncancer, og brystkreft (43).

Pankreaskreft forekommer relativt sjeldent sammenlignet med de tre ovennevnte mest frekvente krefttyper, men er assosiert med langt høyere dødelighet (40). I likhet med andre krefttyper oppstår pankreaskreft sekundært til progressiv akkumulering av arvelige og ervervede mutasjoner i gener som assosierer med utvikling av kreft. Mutasjonene forårsaker endringer i det pankreatiske epitelet i en flertrinnsprosess; fra ikke-neoplastiske til ikke-invasive forandringer og deretter til invasivt karsinom.

Noen pankreatiske lesjoner som intraduktal papillær mucinøs neoplasi og mucinøse cyster kan progrediere til invasivt adenokarsinom. Den mest vanlig forutgående lesjonen i pankreas, Pankreatisk Intraepitelial Neoplasi (PanINs), som oppstår i små dukter og duktoler, er også kjent for å være en forløper for invasivt karsinom i pankreas (17).

Duktalt adenokarsinom forekommer hyppigere i pankreashodet enn i halen. Morfologisk sett oppstår 60 prosent av pankreatiske svulster i pankreashodet, 15 prosent i pankreaskroppen, og 5 prosent i pankreashalen. De resterende 20 prosent av neoplasmene kan forekomme hvor som helst i organet. Forekomst av kreft i pankreashodet er høyere blant kvinner enn menn, og det oppdages på et tidligere stadium enn lesjoner som forekommer i pankreashalen, grunnet obstruksjon av ductus choledochus som gir ikterus. Duktale celler i pankreashodet er kontinuerlig utsatt for pankreassaft, galle, miljøkarsinogener og endogener som når disse cellene via blodbanen og kroppssekresjoner (43).

PDAC i distal pankreas arter seg litt forskjellig fra PDAC i pancreashodet. Molekylære studier viser at heterogenitet i pankreatisk duktalt epitel, fører til at PDAC i distal pankreas er assosiert med større grad av inflammasjon, og viser større motstand mot systemiske terapiformer. Dette er muligens én av forklaringene på det krevende sykdomsforløpet med høy dødelighet (44, 45). (Se tabell 2 for staging av PDAC).

#### **1.4 Makroskopisk, mikroskopisk, og noen genetiske trekk av pankreatisk duktalt adenokarsinom**

Duktalt adenokarsinom i pankreas er vanligvis en fast, gråhvit og dårlig avgrenset masse (22). Mikroskopisk fremstår tumorvevet oftest som irregulære infiltrerte kjertler av ulik form og størrelse som kan danne såkalte kribriforme (perforerte) strukturer, og som er omgitt av et desmoplastisk stroma. Kjertelepitelet kan produsere mucin. Kjernene har tapt polaritet. De er hyperkromate og pleomorfe med nukleoli, og mitoser. Lavt differensiert tumorvev kan ha områder med solid vekst og nekroser. Dette gir såkalt hypoattenuating røntgenologisk bilde, som betyr at nekrotiske områder i svulsten ser lysere ut på CT-bildet (40).

Viktige drivermutasjoner i karsinogenesen skjer i genene KRAS, CDKN2A, SMAD4 og TP53. Disse karsinogenene er mest aktive i PanINs, som produserer en intens desmoplastisk respons, desmoplasia er vekst av fibrøst vev rundt kreftlesjoner (22, 40).

KRAS er det mest muterte onkogenet i utvikling av pankreaskreft. Genet aktiveres av punktmutasjoner i 80-90 prosent av caser. Mutasjonen hemmer intrinsisk GTPase aktivitet av Kras-proteinet som gjør proteinet konstituerende aktivt. Kras-proteinet i sin tur aktiverer spesifikke intracellulære pathways, Kras-effektorer, som fremmer karsinogenese (46).

CDKN2A er det hyppigst inaktiverede tumorsuppressorgenet i pankreaskreft. Det er slått av i 95 prosent av alle caser. Genet produserer P I 6 protein, som spiller en viktig rolle for kontrollen av cellyklusen; inaktivering av P I 6 proteinet fjerner et viktig sjekkpunkt i cellyklusen (46).

SMAD4 er et annet tumorsuppressorgen. Genet er inaktivert i 55 prosent av alle pankreaskrefttilfeller. SMAD4 koder et protein som har en viktig rolle i transduksjon av signaler, som igjen transformerer vekstfaktor- $\beta$  reseptor (46).

TP53 er også et tumorsuppressorgen. Det er inaktivert i 50-70 prosent av tilfeller av kreft i pankreas. Genproduktet, p53, håndhever sjekkpunkter i cellyklusen, og fremmer apoptose og senescens i involverte celler (46).

## **1.5 Symptomer på pankreaskreft og utredning av tilstanden**

Symptomene på distal pankreaskreft er ofte vage. Stille ikterus, vekttap og ulmende magesmerter hos en pasient på 50–60 år er varselstegn som nødvendiggjør nærmere utredning med tanke på distal pankreaskreft. 80 prosent av diagnostiserte pasienter har avansert sykdom, enten lokoregionalt, eller metastasert ved diagnostidspunktet. De vanligste symptomene ved svulst lokalisert i pankreashodet er ikterus, ufrivillig vekttap, smerter, ernæringsproblemer, anoreksi, ascites og ventrikkelretensjon. Ikterus er et av de første symptomene som gir mistanke om kreft i pankreashodet.

Grunnen er at rundt 70 prosent av tumorene lokalisert i pankreashodet obstruerer ductus choleduchus, og gir obstruktiv kolestase.

Tumorer lokalisert i pankreashalen, obstruerer ikke ductus choledochus umiddelbart, og gir først ikterus og magesmerter i den senere fase av sykdommen (47).

En sykdom som akutt idiopatisk pankreatitt hos pasienter over 50 år er en tilstand som indikerer at undersøkelse med tanke på malignitet i pankreas bør overveies (48). En norsk metaanalyse viser at kronisk pankreatitt er en antatt risikofaktor som disponerer for pankreaskreft (49). Noen pasienter kan utvikle diabetes parallelt med gjentatte akutte tilfeller av pankreatitt (48).

Utredning av pankreaskreft er ikke noen rutineundersøkelse, på grunn av sykdommens lave insidens. Per i dag finnes ingen tilstrekkelig nøyaktige rutineblodprøver for å stille diagnosen pankreaskreft (48). Noen rutineblodprøver med høye verdier, som bilirubin med fokus på ikterus, kan peke i retning av pankreassykdom, men har ikke høy nok diagnostisk verdi.

Kliniske tegn som ascites, hepatosplenomegali, og noen sjeldne kliniske tegn som Courvoisiers tegn (forstørret galleblære), og forstørret lymfeknute på venstre supraclavicular fossa (Virchows glandel), kan peke i retning av gastrointestinal malignitet. Slike og tilsvarende funn fører vanligvis til rask og dedikert utredning. Utredningen skal sannsynliggjøre diagnose, og avklare lokalisasjon, størrelse og utbredelse av primærtumor. Det skal i tillegg avgjøres om det foreligger metastaser (48).

Cancer Antigen 19-9, er en tumormarkør for blant annet pankreas duktalt adenokarsinom, men brukes ikke som screening test. Den er derimot nyttig for oppfølging og monitorering av sykdomsforløpet (48).

Endoskopisk ultralyd med fin-nåls aspirasjon (EUS-FNAC) er for tiden den meste brukte metoden for å oppnå cytologisk prøve av pankreas (48). Metoden er nøyaktig, minimalt invasiv, trygg, og kostnadseffektiv, men anvendes likevel ikke som førstevalg.

En PDAC-svulst vurderes som resektabel hvis negativ reseksjonsmargin oppnås (42). Radikal kirurgi og kjemoterapi anses som den eneste kurative behandling for resektabel PDAC. Forutsetningen for utføring av vellykket radikal kirurgi er mulighet for reseksjon med 1 mm svulstfri margin. Vurdering av resektabilitet er basert på dedikert preoperativ billeddiagnostikk, inkludert trefasisk kontrastladet CT (42).

Bildedagnostikken danner grunnlag for å vurdere om kirurgisk behandling med kurativ intensjon er mulig, og fremskaffer også viktig informasjon i forhold til andre behandlingsvalg (48). Fravær av symptomer i tidlige stadier gjør at CT er den mest brukte metode for å utrede pasienter med antatt pankreaskreft. Et viktig poeng med 3-fase CT er kartlegging av anatomien med hensyn til aberrant anatomi hvor hyppigste variant er arteria hepatica dextra som avgår fra arteria mesenterica superior, noe som må tas hensyn til ved PD (50). «CT Pancreas protokoll» inkluderer CT Pankreas (2 faser) + resten av abdomen/bekken. Tumordeteksjon er optimal i pancreas-parenkym fase ved ca. 40 sekunder, mens levermetastaser detekteres best i portovenøs fase ved ca. 70–80 sekunder. Begge fasene er viktige for lokal resektabilitets vurdering (48).

Bruk av CT gir tilfredsstillende kartlegging av karanatomi. Undersøkelsens målsetning er: 1) Tumordiagnostikk; om det er typisk adenokarsinom eller en annen type lesjon, 2) Radiologisk TNM klassifisering, og 3) Karaffeksjon (51, 52). Se tabell 2 for staging av PDAC.

TNM-klassifisering er en prognostisk faktor som i klinisk praksis brukes til å vurdere sannsynligheten for overlevelse etter reseksjon av svulster i distal pankreas, og til å veilede beslutninger om behandling (26) (tabell 1). Riktig stadie-inndeling av tumor er en viktig del av utredningen for å fange opp pasienter som er aktuelle kandidater for kirurgisk behandling, og dessuten å henvise de resterende til annen onkologisk eller palliativ behandling.

Det er viktig å avgjøre både om svulsten er resektabel og om hvorvidt pasientens generelle helsetilstand tillater utføring av kirurgi. Når svulstens malignitetsgrad og spredningsomfang ikke står i veien for å rekonstruere et blodkar, regnes den som resektabel. Når en svulst infiltrerer vena porta og vena mesenterica superior, regnes den som borderline resektabel, og henvises til neoadjuvant kjemoterapi. En ikke-resektabel tilstand defineres som en tilstand med lokalavansert vekst rundt store blodkar i buken, som ikke tillater rekonstruksjon av blodkarene. Dette inkluderer arteria mesenterica superior, truncus coeliacus, arterie hepatica, og portal vene. Affeksjon av disse blodkarene sammen med fjernmetastaser anses som en absolutt kontraindikasjon mot kirurgi ved pankreaskreft (50). Innvekst av svulst i arteria gastroduodenalis, ventrikkel, duodenum eller kolon står ikke i veien for å utføre pankreasreseksjon (50)(9)(48).



## **1.6 Reseksjon av pankreashodet og reseksjon av pankreashalen**

### **1.6.1 Whippels**

Whippels operasjon, kjent som pancreatoduodenectomy, er en standardbehandling for svulst i pankreashodet (53, 54). Inngrepet er komplisert, og inkluderer fjerning av pankreashodet, duodenum (den første delen av tynntarmen), galleblære, og gallekanalen. Metoden ble først rapportert av Walter Kauch tidlig på 1900-tallet, og ble deretter innført og praktisert av Allan O. Whippels i 1930 (53, 54). I starten var operasjonen en to-trinns prosedyre uten rekonstruksjon av pankreatointestinal rute. Etter hvert ble prosedyren oppgradert til ett-trinns prosedyre, en såkalt klassisk Whippels, som inkluderer pankreatojejunostomy med reseksjon av distal ventrikkel. Den mest betydelige forbedringen i utføring av metoden var bevaring av pylorus, som ble innført i 1970 av Traverso og Longmire (53). Den hyppigste maligne svulsten, som forekommer i pankreashodet, og fjernes ved PD er pankreatisk adenokarsinom. I tillegg anvendes PD for fjerning av andre typer av svulster som IPMN, GIST, og cystiske lesjoner. Prosedyren utføres hovedsakelig laparatomisk, og det er kun noen få sykehus i verden, som anvender laparoskopi eller robotassistert tilnærming for pankreaskirurgi. De to sistnevnte prosedyrene er kjent som minimal invasiv kirurgi.

Begrepet pancreatoduodenectomy dekker fire typer reseksjoner:

Type 1: Standard PD, uten vaskulær eller nærliggende organreseksjon (53).

Type 2: PD med reseksjon av portal vene eller vena mesenterica superior (53).

Type 3: PD med multivisceral reseksjon (53).

Type 4: PD med arteriell reseksjon (53).

### **1.6.2 Distal pankreatektomi**

Distal pankreasreseksjon er en kirurgisk prosedyre, som anvendes for fjerning av svulst i pankreaskropp og pankreashale (55). Distal pankreasreseksjon en sjelden prosedyre, selv ved store kirurgisentra (17)

Distal pankreasreseksjon, DP, inkluderer ikke reseksjon av duodenum og distal gallegang. Prosedyren anvendes på ulike indikasjoner; inkludert benigne inflammatoriske tilstander som kronisk pankreatitt, og neoplasmer. Prosedyren kan utføres åpent (laparotomi) og minimalt invasivt (laparoskopisk eller robotassistert) (56)

På slutten av 1900-tallet økte kunnskapen om pankreas, og publisering av litteratur om pankreaskirurgi startet. Til tross for betydningsfullt arbeid i 1880 årene, var pankreaskirurgien gjenstand for en nokså treg progresjon. Von Mickulicz-Radecki beskrev progresjonsprosessen som en «tøff utvikling». Han begrunnet dette med at pankreas er svært vanskelig å nå, diagnostisering av tilstanden er krevende, og mange laparotomiske tilnærminger måtte dessuten avsluttes grunnet lokalavansert tumorvekst.

I 1889 åpnet Senn for at reseksjon av pankreashalen kan være en løsning når svulsten befinner seg distalt i organet. Videre rapporterte han at Billroth hadde forsøkt å utføre distal pankreatektomi i 1884. Han nevnte derimot ikke at det var Trendelenburg som utførte den første distal pankreatektomien med splenektomi i 1882 på en pasient, som hadde spindelcellesarkom i pankreashalen. Pasienten døde første postoperative dag.

Oppdagelsen av endokrine svulster i distal pankreas tidlig på 1900-tallet førte til økt antall i distale pankreatektomier utført av Mayo (17). Midten av 1900-tallet var preget av entusiasme for utføring av distal pankreasreseksjon og subtotal pankreatektomi for kronisk pankreatitt. To store studier ble utført på midten av 1900-tallet. Disse studiene illustrerer at kronisk pankreatitt, benign pankreatisk cystadenom, pankreatisk adenokarsinom, nevroendokrine svulster, pseudocyster, cystadenokarsinom var indikasjoner for utføring av distal pankreatektomi.

Flere nyttige konklusjoner kan trekkes gjennom å se nærmere på studieresultatene:

- 1) Distal pankreasreseksjon er en sjelden operasjon, selv store sentra utfører mindre enn 20 operasjoner årlig.
- 2) Antall pankreasoduodenektomier er langt høyere enn distal pankreasreseksjon.
- 3) Antall IPMN svulster øker.
- 4) Færre DP utføres for fjerning av kronisk pankreatitt.
- 5) Antall PDAC i studiepopulasjonene er relativt lavt, men tilstanden har høy morbiditet.

### **1.6.3 Radikal reseksjon av pankreaskropp og hale**

Pankreaskreft er kjent for å være en utfordrende tilstand, spesielt når svulsten ligger i distal pankreas og pasienten langt på vei er symptomfri (57). Kirurgisk reseksjon er eneste kurative behandling for pankreaskreft, og laparoskopisk distal pankreatektomi med splenektomi er standardteknikken for venstresidig pankreaskreft (58). Evolusjonær utvikling av

pankreaskirurgi fra ODP til LMIDP (laparoskopi og robotassistert), satses på for å være et alternativ til åpen DP (59-61). Disse metodene har vist seg å gi langt bedre kirurgiske utfall (35, 59, 62). Anatomisk kompleksitet (retroperitoneal beliggenhet samt proksimitet til store blodkar), byr på utfordringer for innføring av ODP og LMIDP som standardmetoder (63, 64). Det er dokumentert at R0 reseksjon og adekvat lymfadenektomi er nødvendige forutsetninger for bedre prognose etter distal pankreatektomi (63).

Standard retrograd pankreatektomi (tradisjonell tilnærming for DP) byr på følgende begrensninger som (63):

- 1) Positive reseksjonsmarginer grunnet insuffisiens retroperitoneale reseksjoner
- 2) Dårlig kontroll av intraoperativ blødning
- 3) Inadekvat lymfadenektomi

Radikal antegrad medulær pankreatosplenektomi (RAMPS), er en modifisert utgave av standard antegrad pankreatektomi, som ble utført i 2003 av Strasberg, for å oppnå flest R0 reseksjoner, høste flere lymfeknuter, og overkomme de ovennevnte ulemper ved SRDP (58, 63, 65). RAMPS metode er basert på to elementer: 1) Disseksjon av N1 lymfeknuter, og 2) utføring av høyre-til-venstre disseksjon; førstnevnte for å oppnå negativ posterior margin, og sistnevnte for å oppnå tidlig vaskulær kontroll (58).

I motsetning til SRPS, har RAMPS mediolateral tilnærming, som følger: Først transekkes pankreascollum, deretter ligeres milt arterie og milt vene ved roten. Deretter høstes lymfeknutene til venstre for truncus coeliacus og superior artrie mesenterica. Til slutt fjernes hele resektatet (inkludert pankreas kropp og hale, milt, og venstre anterior renal fascie) langs overflaten av venstre renal vene (63).

Nylig publiserte forskningsresultater viser at utføring av RAMPS er assosiert med både bedre korttids- og langtidsutfall; høyere R0-rate og bedre fem-års overlevelse (66). En studie bekrefter at valg av RAMPS fremfor standard retrograd pankreatektomi gir bedre korttidsutfall, slik som mindre intraoperativ blødning og kortere operasjonstid (58).

For lokalavansert pankreaskreft i distal pankreas, med delvis infiltrering av perifere blodkar, uten fjerne metastaser, kan kirurgisk reseksjon forlenge overlevelsen (63). Modifisert

Appleby teknikk ble utarbeidet som et svar på dette behovet. I 2007 ble modifisert Appleby prosedyre for første gang rapportert brukt til å utføre distal pankreatektomi hos pasienter med lokalavanserte svulster (63). Metoden innebærer utføring av laparoskopisk distal pankreatosplenektomi, med bloc-reseksjon av truncus coeliacus. Appleby ble først anvendt i 1952 for radikal gastrektomi med reseksjon av truncus coeliacus. Tilnærmingen omfatter multiorgan kirurgisk reseksjon, inkludert reseksjon av distal pankreas, ventrikkel, milt, og truncus coeliacus (67).

Noen studier viser at bloc vaskulær reseksjon, ekstendert laparoskopisk distal pankreatosplenektomi (36), muligens kan øke oppnåelse av R0-rate hos pasienter med lokalavansert PDAC (68-70).

Internasjonalt varierer valg av foretrukne kirurgiske teknikker nokså kraftig (71). Skandinavia har tradisjon for å utføre standard laparoskopisk (SLDP). Rapporter om andel for innføring av SLDP på tvers av ulike land oppgir tall så lave som tolv prosent i Frankrike mens tallet i Norge er 59 prosent (60). Det er også evidens for at valg av kirurgisk metode er basert på kirurgens vurdering av indikasjon for kirurgi, og pasientens preferanse (71).

Appleby er en sjelden prosedyre, og anvendes ikke på UNN Tromsø. Standard retrograd pankreasreseksjon med splenektomi er hyppigst anvendte metode på UNN og andre sentra i Norge. Åpen reseksjon utføres hos tidligere laparotomerte pasienter og på pasienter med svulstvekst posteriort for venstre nyre/ binyre.

En nasjonal publikasjon viser at det blir utført ekstendert laparoskopisk distal pankreatosplenektomi (etter indikasjon) på Rikshospitalet (36).

#### 1.6.4 Minimal invasiv kirurgi

Den første laparoskopiske distale pankreatektomi ble utført av Cuschieri i 1994, samme år ble også den første robotassisterte distale pankreatektomi og den første laparoskopiske Whipples utført av Gagner i Pomp (72). Minimal invasiv pankreatoduodenektomi (MIPD) ble først utført syv år senere i 2001 (73). Med bakgrunn i tekniske og anatomiske faktorer har minimal invasiv distal pankreatektomi (MIDP) utviklet seg signifikant sammenlignet med minimal invasiv pankreatoduodenektomi (MIPD) (73). I 1998 utgjorde MIDP 2.5 prosent av alle distale pankreatektomier (DP). Andelen økte til 7.3 prosent i 2009 (74). PDAC svulster har sen klinisk manifestasjon, noe som gir begrensede valgmuligheter for kirurgisk tilnærming. En studie påviser 20 prosent økning i andel utførte MIDP fra 2010 til 2013 (59). En metaanalyse viser at korttidsonkologisk utfall (slik som andel R0-oppnådde reseksjoner, antall høstede lymfeknuter osv.) var tilnærmet likt for laparoskopisk distal pankreatektomi sammenlignet med åpen distal pankreatektomi (75). En annen studie derimot viser likt antall høstede lymfeknuter, men lavere andel oppnådd R0 for laparoskopisk tilnærming (59).

Når det gjelder sammenligning av langtidsonkologisk utfall for PDAC, utført laparoskopisk versus åpent, finnes tvetydige resultater. Noen studier påviser at det sees bedre total overlevelse, og perioperativ morbiditet minder enn én prosent (76) ved MIDP vs. ODP hos PDAC pasienter (77). Andre studier derimot, trekker i tvil sammenhengen mellom kirurgisk tilnærming og total overlevelse (59). Resultater dokumentert av en europeisk studie viser at adjuvant kjemoterapi har statistisk lignende utfall for MIDP versus ODP (78). Det registreres sammenlignbare generelle utfall, som blodtaprate og operasjonstid i flere studier. Det påvises også at LDP er assosiert med mindre fistuleringsrate (79,80) og mindre intraoperativt blodtap (78, 81). Operasjonstiden er oftest lengre for LDP enn ODP (75), mens enkelte studier dokumenterer kortere sykehusopphold ved LDP enn for ODP (81, 82). Det kommer frem at minimal invasiv kirurgi (laparoskopi/ robotassistert) anses som en trygg metode for utføring av distal pankreatektomi av øvede hender, og på store sentra (83, 84). I den forbindelse definere Leapfrog gruppen et høyvolum senter, som en senter med elleve eller fler utførte pankreaskirurgier per år. Dette brukes derimot ikke som en konsensuskriterie på internasjonalt nivå. Antall årlig utførte pankreasreseksjoner i ulike studier varierer sterkt; fra 5 til 133 alt etter hvilken senter har utført inngrepene (84). Distal pankreatektomi og lymfadenektomi International Study Group for Pancreatic Surgery, ISGPS definerer standardkriteriene for lymfadenektomi når det gjelder utføring av distal pankreasreseksjon (36). Ifølge ISGPS

kriterier, er lymfadenektomi fra stasjon 10 (milthilus), 11, og 18 (kaudalt for pankreas) standard ved distal pankreasreseksjon (85). Når pankreatisk adenokarsinom infiltrerer nærliggende organer og strukturer, anvendes ekstendert reseksjon som innebærer lymfadenektomi fra stasjon ni (truncus coeliacus), 11p og 11d (langs miltarterien), og stasjon 16. Dedikert lymfadenektomi er viktig for adekvat nodal staging. Det er en viktig overlevelses prediktor hos pasienter, som har resektabel PDAC (85). (Se figur 11 for pankreatiske lymfeknutestasjoner (17).

### **1.6.5 Distal pankreatektomi med eller uten splenektomi**

Distal pankreatektomi kan utføres laparoskopisk med eller uten splenektomi. Warshaws metode er en miltbevarende laparoskopisk kirurgisk teknikk for distal pankreatektomi med splenektomi. Kimuras teknikk er en annen miltbevarende laparoskopisk kirurgisk metode (86). Miltbevarende pankreatektomi foretrekkes fremfor splenektomi, når dette er teknisk mulig (63, 76, 87).

Distal pankreatektomi med splenektomi er assosiert med korttids- og langtids postoperative komplikasjoner, som blant annet gjentatte postsplenektomiske infeksjoner, venøse og arterielle tromboser, og trombocytose (87).

Det er lesjonstype, histologisk type, og lokal invasjon som til sammen avgjør om prosedyren skal utføres med eller uten splenektomi (88, 89).

Reseksjon av PDAC med behov for lymfadenektomi i milthilus, nødvendiggjør splenektomi (90, 91). Resultater av én studie viser at intraoperativ blødning, operasjonstid, og antall høstede lymfeknuter er sammenlignbare for de to gruppene med og uten splenektomi, mens langtidsutfall som total overlevelse er det samme for begge gruppene (76).

### **1.6.6 E nukleasjon av pankreatiske neoplasmer**

E nukleasjon (vevsparende), er en kirurgisk metode for å fjerne benigne, borderline resektable, og lavgradige maligne pankreatiske neoplasmer med antatt akseptabelt langtidsutfall (høy femårs overlevelsesrate). En betydelig fordel ved enukleasjon er at organet forblir intakt (92, 93). Metoden kan utføres både laparotomisk og laparoskopisk (94, 95).

Indikasjon for enukleasjon er endokrine svulster, serøse cystadenomer, mucinøse cystadenomer, intraduktale papillære neoplasmer, og solide pseudopapillære svulster (96).

Tumorstørrelse mindre enn 2-3 cm, lokalisasjon av tumor, og tumors avstand til Wirsungs duct (hoved pankreasdukt), er avgjørende faktorer for valg av enukleasjon tilnærming (97).

Intraoperativ ultralyd brukes for å bekrefte tumores lokalisasjon (98). Det finnes to kirurgiske teknikker for å utføre enukleasjon; nærmere bestemt lateral og medial tilnærming. Studier påviser at enukleasjon av pankreatiske neoplasmer er assosiert med lite intraoperativ blødning, mindre transfusjon, kortere sykehusopphold og ingen eller lav mortalitet (98, 99). En nylig publisert studie viser at enukleasjon av tumores mindre enn 5 cm hadde en fem-års overlevelse på 84.6 prosent, uten tilbakefall av sykdom (100). Andre studier derimot viser at enukleasjon har høyere fistuleringsrate enn standard pankreatektomi (101, 102).

## **1.7 Onkologi, multimodal behandling av pankreatisk duktalt adenokarsinom**

### **1.7.1 Rasjonalen for bruk av adjuvant kjemoterapi**

Høye fatalitetstall, som dels kan være en følge av at man kun har gitt kirurgisk behandling til pasienter med pankreaskreft, har gitt økt mandat for bruk av multimodal behandling av pasientene (103, 104).

Administrering av nye kombinasjonskurer har ført til bedre perioperativ sikkerhet, stadig forbedring av kirurgiske teknikker, og bedre forståelse av det molekylære grunnlaget for PDAC. Summen av disse faktorene har gitt en gradvis og jevnlig bedring i leveutsiktene for PDAC pasienter (103, 105).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)s retningslinjer anbefaler enten bruk av adjuvant kjemoterapi, eller induksjonskjemoterapi etterfulgt av stråleterapi, med eller uten påfølgende kjemoterapi.

Adjuvant stråleterapi anbefales for høyrisikopasienter, det vil si de pasientene som har positiv reseksjonsmargin eller positive lymfeknuter. En positiv reseksjonsmargin antyder at det gjenstår tumorrester i reseksjonsrand, enten mikroskopisk (R1) eller makroskopisk (R2). Dette øker sannsynligheten for tilbakefall av kreft. En negativ reseksjonsrand (R0) betyr at svulsten er radikalt fjernet av kirurgen.

Molekylære studier viser at PDAC-svulster er motstandsdyktige mot adjuvant kjemoterapi (23). Det stromale vevet rundt kreftcellene er gjenstand for betydelig forskning, da man har grunn til å tro at dette i noen grad hindrer cellegiftmedisiner fra å nå fram kreftcellene. Den stromale barrieren rundt svulsten gir blant annet mindre vaskularisering, som i sin tur hindrer utlevering av systemterapi til svulsten (106). Det mest fremtredende trekk ved PDAC-svulster, er en omfattende stroma som utgjør ca. 90 prosent av totalt svulstvolum (107).

En studie viser at transformasjon av epiteliale celler til mesenkymale celler, fører til at disse cellene kan bli kjemoresistente (108). Det finnes flere studier som påviser molekylær genetisk heterogenitet blant primære PDAC-svulster, noe som kan være en årsak til at disse svulstene blir opphav til metastaser (25). Ulike histologiske subtyper av PDAC-svulster, gir ulike prognoser hos ulike pasientgrupper, og viser varierende genetiske trekk (109). Det er også påfallende at en så aggressiv kreftform ikke nødvendigvis er helbredet selv når pasienter har levd mer enn fem år etter radikal kirurgi.

Adjuvant terapi er særskilte behandlingsformer som skal forebygge tilbakefall av kreft. De består av adjuvant kjemoterapi og stråleterapi (110). Onkologisk sett gis adjuvant kjemoterapi, etter et radikalt inngrep for fjerning av tumor, med mål å redusere risikoen for tilbakefall (111). Resultatene av en større europeisk studie viser at adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi gir bedre overlevelse sammenliknet med kun å tilby kirurgi (110, 112). Studien påviser ikke sammenlignbare resultater i total overlevelse for to pasientgrupper som fikk to ulike adjuvantkurer; Gemcitabin versus Fluorouracil (111, 113).

Adjuvant behandling bør startes innen tolv uker fra operasjonstidspunktet (48). En forutsetning for initiering av adjuvant terapi i god tid, er at pasienten har hatt et normalt perioperativt forløp (103). Vedvarende pankreaslekkasje regnes som et hinder for initiering av adjuvant behandling, noe som i sin tur kan redusere total overlevelse.

Modifisert FOLFIRINOX eventuelt gemcitabine kombinert med capecitabine (GEMCAP) i seks måneder, er standard adjuvant terapi for operable PDAC pasienter i Norge (48). FOLFIRINOX er kjent for å ha høy toksisitet, men en studie viser at modifisert FOLFIRINOX gir bedre overlevelse hos pasienter som tolerer det (114).

Pasienter som ikke tåler denne kombinasjonen, kan vurderes for gemcitabine monoterapi. God funksjonsstatus (ECOG 0-1), og vekttnap mindre enn ti prosent siste tre måneder er



forutsetningene for å starte terapien. Pasientens funksjonsstatus beskrives i henhold til et standardisert klassifikasjonssystem, såkalt ECOG-klassifikasjonen (115). (Se på tabell 10 for ECOG-klassifikasjon).

For behandling av lokalavansert PDAC i Norge, gis fire FOLFIRINOX - kurer, som neoadjuvant terapi. Deretter vurderes pasienten på nytt for kirurgi, og også for strålebehandling ved stabil sykdom etter fire til seks måneder (48).

For behandling av palliative pasienter vurderes FOLFIRINOX kurer til dem som er i god AT (ECOG 0-1), og de som har hatt mindre enn ti prosent vekttap siste tre måneder. Alternative kurer som tilbys på norske sykehus er:

- 1) Nab-Paclitaxel samt gemcitabine
- 2) Gemcitabine monoterapi som et alternativ for førstelinjebehandling (116).
- 3) FOLFIRINOX eller FLOX i andre linje, hvis ikke gitt oxaliplatin tidligere,
- 4) Nab-Paclitaxel samt gemcitabine,
- 5) Gemcitabine i monoterapi, hvis ikke gitt tidligere, hos pasienter med god funksjonsstatus.

### **1.7.2 Rasjonalen for bruk av neoadjuvant kjemoterapi (NAC)**

Klinisk downsizing av kreftsvulster hos 30 prosent av PDAC-pasienter, som gjennomgår neoadjuvant kjemoterapi, har gitt mandat for bruk av neoadjuvant terapi (117, 118). Økt kunnskap om pankreaskreft, har vært drivkraften bak den nylige fremgang i behandling av PDAC-pasienter. I USA er pankreaskreft fjerde hyppigste dødsårsak, og med dårlig totalprognose. Prosenten for totaloverlevelse er fortsatt ensifret tross for introduksjon av nye metoder (119). Ved diagnosetidspunkt har rundt 20 prosent av pasienter en resektabel svulst, slik at de kan vurderes som aktuelle kandidater for kirurgi. Men selv ved radikale forsøk på fjerning av en svulst, er et langtids-utfall som fem-års overlevelse fremdeles suboptimalt, sekundært til påfallende postoperativt forløp, og sannsynlige mikrometastaser hos en tredjedel av pasienter (17).

Det er kjent at neoadjuvant terapi forbedrer resektabilitet av svulsten ved såkalt downsizing, som gir bedre kontroll over potensielle mikrometastaser (42), og på denne måten forbedres

postoperative utfall (117, 118). Formålet med kirurgi, og rasjonalen for neoadjuvant terapi er å oppnå negativ reseksjonsmargin - R0 (42).

I et internasjonalt multisenter kohortstudie gjennomgikk 135 av 1236 pasienter distal pankreasreseksjon. Alle fikk neoadjuvant kjemoterapi før operasjon. Administrering av NAC var assosiert med bedre postoperative korttids utfallsmål sammenliknet med de som fikk adjuvant kjemoterapi *etter* operasjon (26, 27). Neoadjuvant behandling gir flere fordeler; blant annet øker antall pasienter som kan få tilbud om multimodal behandling. Behandling av subkliniske metastaser på et tidligere stadium, forenkler pasientvalg og øker antall R0-reseksjoner og overlevelse (120). Noen studier viser at neoadjuvant terapi reduserer dødsraten med 11-33 prosent og forbedrer ett-års overlevelse, sammenliknet med den gamle metoden som velger kirurgi fremfor NAC (121, 122).

Det finnes ulike definisjoner for hva en R0 margin faktisk er. Noen studier definerer R0 som en reseksjonskant med en mm tumorfri margin. Disse studiene viser til at en reseksjonskant med en mm tumorfri margin hos pasienter med resektabel PDAC, assosierer med bedre overlevelse sammenliknet med reseksjonskanter, med mindre enn én mm tumorfri margin (123, 124). (Se figur 13 for definisjon av resektabilitet basert på AHPBA, SSO, SSAT, og NCCC klassifisering).

Flertallet av pasienter med langvarig postoperativt forløp, har vedvarende pankreaslekkasje, noe som fører til utsetting av adjuvant kjemoterapi. Ulempen med postoperative komplikasjoner er som sagt at de forlenger rehabiliteringstid og forsinker administrering av adjuvant terapi. En rekke studier assosierer postoperative komplikasjoner med redusert overlevelse hos PDAC pasienter (118, 125). Mange studier støtter påstanden, og viser at neoadjuvant kjemoterapi gir mindre postoperative komplikasjoner, noe som i sin tur forkorter rehabilitering og påskynder initiering av adjuvant kjemoterapi (126).

Selv om det er mange positive fordeler ved neoadjuvant terapi, er ikke alle pasienter aktuelle kandidater for denne behandlingen. Multimorbiditet og behov for akutt kirurgi hos pasienter med akutt oppstått galleobstruksjon, er blant kontraindikasjoner for NAT (17).

### 1.7.3 Preoperativ multimodal behandling

Multimodal behandling (kjemo eller radiokjemoterapi) anses for å være hjørnesteinen i behandling av duktalt pankreatisk adenokarsinom (118). I tillegg til pankreatektomi, anvendes systemisk terapi for behandling av pankreaskreft, for å forbedre overlevelse (118). Noen studier viser at seks måneder kjemoterapi med eller uten stråleterapi kombinert med kirurgi kan forbedre total overlevelse hos disse pasientene (117, 127).

Det er tradisjon ved europeiske sykehus å operere pasienten først, for deretter å starte med adjuvant kjemoterapi. Trenden for å gi neoadjuvant terapi til operable PDAC- pasienter i USA har økt i de siste årene. Nylig publiserte studier hevder at mikrometastaser finnes hos pasienter med resektabel PDAC allerede ved diagnosetidspunkt, og bruker dette som et argument for å behandle PDAC-pasienter med den såkalt «sandwich» tilnærmingen. Metoden innebærer å utføre kirurgisk inngrep mellom neoadjuvant terapi og adjuvant terapi (117).

Amerikanske studier viser til følgende fordeler ved å gi neoadjuvant terapi: pasientene er mindre svekket når de får terapien, det blir lettere å oppnå en negativ reseksjonsmargin, kroppen gir bedre respons på terapien, og det blir færre positive lymfeknuter (128, 129). På bakgrunn av disse fordelene, går tilhengerne av multimodal terapi inn for total neoadjuvant terapi, TNT. TNT innebærer å tilby aktuelle pasienter ikke-kirurgiske behandlingsmodaliteter før utføring av kirurgisk inngrep (induksjonskjemoterapi med eller uten konsolidativ strålebehandling) (103).

Ulempen med TNT-behandling, er risikoen for å utløse en komplett patologisk respons hos pasienten (130). En fersk studie viser derimot til to viktige hensyn knyttet til TNT-behandling hos borderline resektable og lokalavanserte PDAC pasienter: 1) Risiko for okkulte mikrometastaser med tidlig tilbakefall av sykdommen til tross for utføring av kurativ reseksjon, 2) Risiko for positiv reseksjonsmargin for lokalavanserte svulster. Derfor hevdes det i litteraturen at kirurgene bør ha tilgang til pasientenes såkalte biologiske vindu for operasjon, når det er aktuelt med kirurgi for å spare pasientene for psykisk og fysisk belastning (103, 131).

## 1.8 Definisjon av postoperativ pankreasfistel

En faktor som forlenger sykdomsforløpet og postoperativ morbiditet etter distal pankreasreseksjon, er utvikling av postoperativ pankreatiskfistel (29). *Fistel er langvarig lekkasje fra den gjenværende pankreas etter reseksjon* (48). POPF er, i de fleste tilfeller, ikke en livstruende tilstand, men kan forlenge sykehusoppholdet, øke behandlingstkostnaden, og forsinke oppstart av adjuvant behandling.

Gjennom flere år er ulike kirurgiske teknikker og metoder blitt vurdert med tanke på å redusere forekomst og alvorlighetsgrad av POPF. En metaanalyse som inkluderte 20 studier og 2070 pasienter presenterte ikke-kirurgiske faktorer med effekt på utvikling av POPF; blant annet alder, kjønn, BMI, histologi, sykehistorie med diabetes, kronisk pankreatitt og preoperativt serum albumin nivå. En studie nevner at pankreas med hovedgang mindre enn tre mm kan disponere for lettere fistulering (133). Totalt 14 studier fra denne metaanalysen hevder at myk tekstur i pancreas corpus/cauda kan øke risikoen for utvikling av POPF (29).

Risikofaktorene som disponerer for utvikling av postoperativ pankreatisk fistel er mangfoldige, og omfatter både kirurgiske og ikke-kirurgiske faktorer (132). Intraoperativt blodtap, operasjonstid, vevtekstur i pankreas, blodtransfusjon og valg av teknikk for å sette av pankreas, er de vanligste faktorene som kan påvirke graden av postoperativ fistulering (132). En studie påviser at mesh-forsterkning reduserer utvikling av klinisk signifikante POPF grad B og C med 1.9 prosent mot 23.9 prosent;  $p=0.001$ . Studiefunn viser sammenlignbare utfall for forekomsten av POPF hos de med forsterket kirurgisk mesh ved avsetting av pankreas, og kontrollgruppen. Videre viser studien at valg av laparoskopi fremfor laparotomi ikke fører til sammenlignbare utfall for forekomst av POPF (132).

Så sent som i 2005 kunne man finne 26 forskjellige definisjoner på pankreatisk fistel brukt i litteraturen, noe som gjorde det vanskelig å sammenligne resultater og kirurgiske erfaringer mellom forskjellige sentra (134, 135). Den internasjonale studiegruppen for pankreatisk fistel (ISGPF) oppga derfor en ny definisjon som nå anvendes på internasjonalt nivå. I 2016 reviderte ISGPS definisjonen av pankreatisk fistel og introduserte samtidig nye kriterier for å forenkle graderingen av POPF. Er konsentrasjon av amylase i drenvæsken etter tredje postoperative dag tre ganger større enn konsentrasjon av serum amylase, regnes det som fistel. POPF påvises klinisk ved måling av amylasenivå i væsken fra dren som intraoperativt plasseres i buken (134).

ISGPF deler POPF i tre forskjellige grader med økende klinisk alvorlighet. Grad A-fistel betyr at dreneringsvæsken er rik på amylase uten kliniske symptomer. Grad B-fistel har kliniske manifestasjoner som infeksjon og sepsis og kan blant annet kreve antibiotikabehandling, forlenge sykehusopphold og øke kostnadene generelt. Grad C-fistel oppstår når det er tegn på infeksjon, sepsis, samt eksplisitt redusert allmenntilstand. Fisteldannelse gjør at drenasjevarigheten øker, og det kan bli behov for reinnleggelse og reoperasjon. I noen tilfeller fører fistel grad-C føre til organdysfunksjon og eventuelt død (136).

### **1.9 Nasjonal retningslinje for pankreaskreft**

Diagnostikk, utredning, behandling og oppfølging av pankreaskreft reguleres av Nasjonalt handlingsprogram, med retningslinjer utarbeidet av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) godkjent av Helsedirektoratet i Norge. Kirurgiske utfall monitoreres av Norsk register for gastrokirurgi (NoRGast).

Formålet med registeret er å sikre kvaliteten på gastrokirurgi ved norske sykehus. En av NoRGasts flere oppgaver er å identifisere områder med sviktende kvalitet, for dermed å kunne drive målrettet kvalitetsforbedrende arbeid samt legge grunnlag for behandlingsrelatert forskning. Dette gir hvert enkelt sykehus en mulighet til å holde oversikt over egne resultater, og dermed ha mulighet for å presentere samlede nasjonale data som referanse.

NoRGast oppgir verdier for hva som er akseptabelt nivå og målnivå for postoperative komplikasjoner, dødelighet og reoperasjonsrate, etter ulike gastrokirurgiske inngrep. For eksempel ble målnivå for utvikling av POPF satt til mindre enn 25 prosent i årsrapporten for 2019. Rapporter utgitt av NoRGast inkluderer alle komplikasjoner registrert innen 30 dager og registrerte dødsfall innen 90 dager etter inngrep. Den siste tilgjengelige rapporten fra 2019 mangler akseptabelt nivå og målnivå for andelen dødsfall innen 90 dager for distal pankreasreseksjon. (Se side 153 av NorGast årsrapport for 2019) (48, 137).

### **1.10 Formålet med denne oppgaven**

Klinikere er opptatt av å oppdatere sin informasjon om postoperative utfall av avanserte kirurgiske prosedyrer, for å kvalitetssikre driften på sykehuset. Målet for denne oppgaven har vært å sammenligne resultater fra en retrospektiv kvalitetskontrollstudie lokalt med resultater fra nasjonale og internasjonale høyvolumsentra. Videre er målet å vurdere behandlingsutbyttet

etter distal pankreasreseksjon på UNN Tromsø fra 2009-2019. Vår hypotese er at et lavvolumsykehus kan utføre avansert kirurgi med et akseptabelt nivå av komplikasjoner og høy overlevelsesgrad. Oppgaven sammenligner langtidsutfall for PDAC hos studiepopulasjonen, med relevante utfall fra sentra på nasjonalt nivå som det er registrert data for.

## **2 Materialer og metoder**

### **2.1 Materiale**

Pasienter som gjennomgikk distal pankreasreseksjon fra 2009-2019 ble valgt ut fra en liste med pasient-ID (NPR ID) basert på uttrekk fra Dips med definerte prosedyrekoder. Pasientdata ble hentet i Dips via lesefunksjon, og registrert i et Excel-regneark for databehandling og analyse.

### **2.2 Metode**

Dr. Mortensen introduserte undertegnede for det aktuelle prosjektet etter at han ble kontaktet angående muligheten for å skrive Masteroppgave innen gastroenterologi i 2019. Vår søknad til personvernombudet i Tromsø kommune ble godkjent høsten 2019. Retrospektiv studie startet opp på femte studieåret, med gjennomgang av pasientjournaler: Pasientene ble valgt ut fra en liste over pasient - NPR ID. Disse dataene var blitt samlet inn via lesefunksjon og brukerrollen «Helse Nord Read Only» i Dips. Pasienter som hadde gjennomgått prosedyrene JLC10 og JLC96, ble valgt ut som studiepopulasjon. Samlede data ble bearbeidet i Excel-regneark, og overført til SPSS for deskriptiv- og overlevelsesanalyse. Referansene ble lagt inn i Endnote X9.

### **2.3 Variabler**

Følgende variabler er inkludert i undersøkelsen: Pasient-ID, kommune, fødselsdato, operasjonsdato, operasjonsstart, operasjonsslutt, operasjonsvarighet, operatør, operasjonskode, operasjonstype, BMI, ASA, TNM-klassifisering, Clavien-Dindo, blodtap, blodtransfusjon, oppholdsvarighet på UNN, opphold for hjemreise, opphold for overflytting, reinnlagt UNN, reoperert UNN, reinnlagt annet sykehus, reoperert annet sykehus, postoperativt dren, drenasjetid, x-amylase, utviklet POPF, utviklet abscess, somatostatin, påbegynt kjemoterapi, morstid, overlevelse, postoperative komplikasjoner.

### **2.4 Statistikk metoder**

SPSS versjon 27 ble anvendt for utføring av alle analyser. Kategoriske data ble presentert som frekvenser og prosenter. Normalfordelt data ble presentert som gjennomsnitt og standardavvik.

Dikotome variabler ble sammenliknet ved hjelp av Kji-kvadrattest. Cox proporsjonale hazard regresjonsmodell ble anvendt for å vurdere hvilke variabler som hadde signifikant effekt på overlevelse. Overlevelsesanalyser Kaplan-Meier og log-rank ble utført for å beskrive overlevelse mellom subgrupper.

## **3 Resultater**

### **3.1 Perioperative variabler**

46 pasienter med gjennomsnittsalder 68.8 år, gjennomsnitt BMI 26.75, og gjennomsnitt ASA 2 gjennomgikk distal pankreasreseksjon på UNN Tromsø i perioden 2009 – 2019 (figur 1, 2, 3).

44 pasienter gjennomgikk distal pankreasreseksjon, og 2 pasienter gjennomgikk enukleasjon. Totalt seks ulike kirurger utførte operasjonene.

Fire pasienter (8.7 prosent) fikk blodtransfusjon.

Gjennomsnittlig sykehusopphold var 12.5 dager (SD 10). To pasienter (4.3 prosent) måtte oppholde seg på UNN før overflytting til lokalsykehuset eller i påvente av sykehjemsplass. Seks pasienter (13 prosent) fra andre kommuner ble reinnlagt i Tromsø grunnet postoperative komplikasjoner. Det var totalt åtte (17.4 prosent) reoperasjoner i perioden. En pasient ble reoperert på Bodø sykehus grunnet postoperative komplikasjoner som blant annet utvikling av dyp abscess.

41 pasienter (89.1 prosent) hadde dreneringstid mindre enn en uke, fire pasienter (8.7 prosent) hadde dreneringstid 1 – 2 uker, og én pasient (2.2 prosent) hadde dreneringstid på over fire uker.

Ni pasienter utviklet POPF, én av dem hadde grad-B fistel med behov for antibiotikabehandling, to pasienter opplevde fistel grad-C med behov for reoperasjon, og resten hadde høye x-amylase verdier uten signifikante kliniske manifestasjoner (f.eks feber, redusert allmenntilstand, behov for reoperasjon eller sepsis.)

18 pasienter (39.1 prosent) fikk Somatostatin behandling, én pasient fikk neoadjuvant terapi før operasjon. Totalt påbegynte 17 pasienter (37 prosent) adjuvant kjemoterapi, Gemcitabin eller Glivec.

Tjue pasienter døde innen fem år. Det ble registrert én mortalitet innen 90 dager postoperativt. Pasienten ble operert for GIST i pankreashalen, utviklet pleuravæske og abscess, og døde av ileus.

Fire av 17 PDAC- pasienter, hadde en fem-års overlevelse på 23.5 prosent.

### **3.1.1 Postoperativ drenasje og postoperativ fisteldannelse**

Alle pasientene fikk postoperativt dren. Tjue av pasientene hadde utslag på amylase i drenvæske, kun ni av disse hadde amylaseverdier tre ganger > 250 u/L, (altså regnet som fistel). Som nevnt over hadde én pasient fistel grad-B med behov for antibiotikabehandling, og to pasienter hadde fistel grad-C med behov for reoperasjon. Totalt 41 pasienter hadde dreneringstid på mindre enn ei uke. En pasient hadde dreneringstid på over fire uker, fire pasienter hadde en dreneringstid på 1-2 uker.

En statistisk test viser at dreneringstid er statistikk signifikant prediktor for overlevelse (figur 7).

### **3.1.2 Reseksjonsmarginer**

44 pasienter (91.3 prosent) hadde R0 operasjonsrand, seks pasienter (8.7 prosent) hadde R1 reseksjonsrand. Det var ingen pasienter med R2 reseksjonsrand.

### **3.1.3 Abscess utvikling**

Syv pasienter utviklet abscess. Disse ble behandlet med CT-veiledet dreninnleggelse og ultralydveiledet pigtail-drenering. En pasient utviklet stort lokulament med behov for CT-veiledet drenasje.

### **3.1.4 ASA skår**

ASA skår for pasientpopulasjonen var to i gjennomsnitt, og SD: 0.648. Fire pasienter skåret en på ASA skalaen, 27 pasienter skåret to, 14 pasienter skåret tre og én person skåret fire. (Se ASA klassifisering Tabell 3).

### **3.1.5 Ventrikkelretensjon**

Fem pasienter (10,9 prosent) hadde ventrikkelretensjon. Ventrikkelretensjon er definert som manglende evne til å returnere til habituell diett innen slutten av første postoperative uke. Dette innebærer at pasienten får nasogastrisk intubasjon over lang tid. Tilstanden basert på det



kliniske og postoperative forløpet deles inn i tre grupper: A, B, og C (138). (Se tabell 6 for gradering av ventrikkelretensjon).

### **3.1.6 Ikke pankreatiske komplikasjoner relatert til operasjonen**

24 pasienter (52.1 prosent), hadde ukomplisert postoperativt forløp. Ikke-pankreatiske postoperative komplikasjoner omfattet infeksjon, pleuravæske, ventrikkelretensjon, hjertestans, pneumothorax, sårruptur, lokulamenter, atrieflimmer, ileus, trombosert vena porta og dyp abscess. De fleste komplikasjonene ble behandlet konservativt eller ved hjelp av intervensjonsradiologi. (Ikke pankreatiske komplikasjoner er oppsummert i tabell 7).

### **3.1.7 Reinnleggelse og reoperasjon**

Seks pasienter (13 prosent) fra andre kommuner ble reinnlagt i Tromsø grunnet postoperative komplikasjoner. Det ble totalt gjort 17.4 prosent ( $n = 8$ ) reoperasjoner i perioden. En pasient ble reoperert ved Bodø sykehus. Pasienten hadde ulike postoperative komplikasjoner, som blant annet utvikling av dyp abscess med behov for kirurgisk inngrep.

En regresjonsanalyse ble utført for å vurdere om de ti prediktorene (alder, kjønn, blodtransfusjon, BMI, ASA, fistel, blodtap, tumorstørrelse, drenvarighet, og operasjonstid) hadde statistisk signifikant effekt på reinnleggesraten. Resultatet var ikke statistisk signifikant. ( $Kjikkvadrat=8.342$ ,  $df=10$ ,  $p=0.595$ ). Dette kan vise seg å være en type I feil, sekundært til lite studieutvalg.

### **3.1.8 Patologi**

Tre pasienter (6.5 prosent) hadde Intraduktal Papillær Mucinøs Neoplasi, IPMN. Antall pasienter med Pancreatic Ductal Adenocarcinom, var 36.9 prosent. Fire pasienter (8.7 prosent) hadde Neuroendocrine Tumor i pancreas (NET). Seks pasienter (13 prosent) hadde Serøst cystadenom. Fem pasienter (10.9 prosent) hadde Mucinøst cystadenom. Fem pasienter (10.9 prosent) hadde metastaser fra et annet organ. Resten av distale pankreasreseksjoner var traumautløst inngrep. (Se tabell 8 histologi).

T status var T2 for 21 pasienter (45.6 prosent), T3 for tolv pasienter (26 prosent). N status var N0 for 32 pasienter, og N1 for ti pasienter.

## **3.2 Onkologi**

Kun én pasient (2.2 prosent) fikk neoadjuvant kjemoterapi før operasjon i perioden 2009-2019. 63 prosent ( $n = 29$ ) fikk adjuvant kjemoterapi, Gemcitabin og Glivec. Alle fullførte

behandlingen. En log-rank test ble utført for å finne ut om det var forskjell i overlevelsesfordeling mellom de som fikk adjuvant kjemoterapi og de som ikke fikk det. Forskjell i overlevelsesfordelingen for disse to intervensjonene var ikke statistisk signifikant ( $\chi^2(1) = 1.522$ ,  $p=0.217$ ). Slike lave tall er mest sannsynlig en type II feil, som betyr at vi nok hadde funnet forskjell i overlevelse dersom et høyere antall pasienter var inkludert i studien. (Se figur 6).

### 3.3 Overlevelse

I tidsrommet 2009-2019 ble det registrert én mortalitet innen 90 dager postoperativt. Pasienten utviklet pleuravæske, abscess og døde av ileus. Fjorten pasienter døde innen ett år. Åtte av dem hadde PDAC residiv etter reseksjon av pankreas Hale. Seks pasienter hadde ulike dødsårsaker; blant annet infeksjon med ukjent fokus, metastaser med ukjent fokus, gjentatte infeksjoner muligens sekundært til Ecalizumab behandling, og hjerteinfarkt. Totalt døde 24 pasienter. Gjennomsnitt overlevelse for gjenværende pasienter ( $n = 22$ ) var 8.1 år.

En log-rank test ble utført for å finne ut om det er signifikant forskjell i overlevelse mellom PDAC og ikke-PDAC pasienter. Overlevelsesfordeling for disse to intervensjonene var statistisk signifikant forskjellige ( $\chi^2(1) = 25.239$ ,  $p < 0.001$ ). Figur 5 presenterer overlevelsesfunksjon for PDAC-pasienter sammenliknet med ikke-PDAC-pasienter. (Lysrød kurve nr. 4.)

En regresjonstest ble utført for å vurdere hvilke av disse variablene som hadde prediktor-effekt på overlevelse (ASA, histologi, BMI, metastaser, antall lymfeknute undersøkt, tumor størrelse, transfusjon, blodtap, somatostatin, dreneringstid). Dreneringstid og antall undersøkte lymfeknuter var statistisk signifikante prediktorer, henholdsvis  $p=0.004$  og  $p=0.006$ . (Se på figur 7).

## 4 Diskusjon

Det ble gjennomført en retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler i Helse Nord med formål å vurdere ulike aspekter av distal pankreasreseksjon utført på UNN i Tromsø. Gjennomgangen så på utfall som fem-års overlevelse og postoperative komplikasjoner. Hypotesen var at utfallsmål for distal pankreasreseksjon på et sykehus som UNN Tromsø ligger på et akseptabelt nivå ifølge nasjonale retningslinjer, og sammenliknet med tilgjengelige data fra andre regionale sentra i landet.

Ifølge innsamlede data var dødelighet innen 90 dager på 2.1 prosent (n = 1). En studie fra OUS angir en andel på fire prosent for dødelighet innen 90 dager (36).

Fem-års overlevelse hos PDAC- pasienter hadde en andel på 23.5 prosent. Det er foreløpig ikke registrert målnivå for fem-års overlevelse for DP på nasjonalt nivå. To-års overlevelse hos PDAC-pasienter i en studie utført av OUS, ligger på ca. 55 prosent (36). Andre sentra i landet har ikke publisert egne data på dette.

En pasient fikk neoadjuvant terapi (NAC). Ifølge to internasjonale studier, kan NAC forbedre de postoperative utsiktene for pasienter sammenliknet med kun å gi standardbehandlingen kirurgi + adjuvant kjemoterapi (128, 139). Ifølge lederen for NGICG-HPB i landet, får kun en liten andel pasienter med nydiagnostisert pankreaskreft tumorrettet behandling (37). Dette er helt klart et område med mulighet for ytterligere forbedringer i behandlingsforløpet for pasienter med pankreaskreft. Neoadjuvant terapi kan bidra i utvelgelsen av pasienter for kirurgi, og muligens også kvalifisere flere pasienter for å få adjuvant kjemoterapi.

En andel på 39.1 prosent fikk Somatostatin behandling. En linear regresjon ble utført for å finne ut om administrering av Statin var en prediktor for overlevelse. Det ble ikke påvist en statistisk signifikant effekt av Somatostatin på overlevelse, tross av resultater påvist i internasjonal litteratur (140). Muligens er det også dette et eksempel på at størrelsen på studiepopulasjonen fører til type II feil.

Andel pasienter som utviklet klinisk relevant postoperativ pankreasfistel (POPF), var 19.5 prosent (n = 9). En nasjonal studie fra OUS påviser en fistuleringsrate på 17 prosent (36).

(Tabell 5 viser klassifisering av POPF basert på definisjonen fra ISGPS).

Det er forskjell på definisjon av pankreatisk fistel (POPF) i Norge og internasjonalt. NoRGast definerer pankreatisk fistel som: 1) Laparotomi med funn av AL i PJ, eller amylase > 250 u/L på nytt perkutant dren, eller amylase > 250 u/L i operasjonsdren + én av disse: 1) Enhver laparotomi, eller 2) angiografi for blødning i reseksjonsfelt.

International Study Group for Pancreas Surgery definerer pankreasfistel som konsentrasjon av drenamylase tre ganger så høy som konsentrasjon av serum amylase, etter tredje postoperative dag.

Dermed er det vanlig å rapportere betydelig høyere rater med ISGPS-definisjonen enn med NorGasts definisjon. Totalandelen pankreatisk fistel påvist i vår studie (19.5 prosent), er lavere enn anbefalt nasjonalt nivå. Nasjonalt målnivå for fisteldannelse er mindre enn 25 prosent.

En uavhengig t-test viste statistisk signifikant effekt av BMI på fisteldannelse,  $p=0.007$ . (Se på tabell 5 for gradering av pankreatisk fistel. Se figur 9 og 10 for mulige fistelprediktorer).

En pasient ble reoperert på sykehuset i Bodø grunnet utvikling av dyp abscess. Totalt ble det utført 17.4 prosent reoperasjoner i studieperioden, noe som er innenfor nasjonalt målnivå (mindre enn 20 prosent). Det er viktig å understreke at reoperasjonsraten raskt kan påvirkes av en sykehusavdelings tradisjon for behandling av væskeansamlinger eller av mindre alvorlige komplikasjoner (137). Som illustrasjon på dette: Rikshospitalet påviser i en studie en andel for reoperasjoner etter DP på tre prosent (36). En annen studie utgitt av Rikshospitalet for tidsrommet 1997-2020, angir en reoperasjonsrate på 5.3 prosent (141).

Ifølge vår studie ble 47.8 prosent av inngrepene gjort med laparoskopisk teknikk, noe som sammenliknet med nasjonal standard ligger på et akseptabelt nivå (anbefalt nasjonalt målnivå er over 35 prosent). Resultatet viste at anvendelse av laparoskopisk teknikk har en økende trend ved utføring av distal pankreasreseksjon på UNN Tromsø. Andelen laparoskopiske tilnærminger i tidsrommet 2017-2019 for DP, er (84 prosent) UNN-Tromsø, (73 prosent) OUS, (58 prosent) Norge, (57 prosent) Stavanger, (30 prosent) St. Olavs, (25 prosent) Haukeland (33).

Totalt 24 pasienter hadde et ukomplisert postoperativt forløp etter Clavien-Dindo definisjonen, se tabell 4 for Clavien-Dindo klassifisering. Ni pasienter (19.6 prosent) skåret 3a på Clavien Dindo-skalaen grunnet utvikling av abscess og pleuravæske som trengte drenering og tapping uten behov for narkose. Fire pasienter skåret 3b og måtte reopereres under narkose. En pasient skåret 4b. Pasienten hadde behov for reoperasjon, og fikk hjerteinfarkt sekundært til intervensjonen.

De fleste postoperative ikke-pankreatiske komplikasjoner, som førte til reinnleggelse, hadde behov for lengre sykehusopphold og konservativ behandling for rekonvalesens.

63 prosent (n = 29) av pasienter fikk adjuvant kjemoterapi, Gemcitabin og Glivec. En log-rank test viste at adjuvant kjemoterapi ikke er en statistisk signifikant prediktor for overlevelse i vårt utvalg. Dette samsvarer ikke med det som er påvist i internasjonale studier, nemlig at adjuvant kjemoterapi har statistisk signifikant effekt på overlevelse. Lave verdier sitert under avsnittet onkologi påpeker dermed mest sannsynlig en type II feil; vi hadde antagelig funnet forskjell i overlevelse dersom flere pasienter var inkludert i studien.

De signifikante prediktorene for overlevelse i studieutvalget var varighet av fisteldrenering og antall lymfeknuder undersøkt. (Se figur 7).

Denne oppgaven har to klare fortrinn: 1) Prosjektet er en kvalitativ studie av distal pankreasreseksjon ved UNN som ser på korttid- og langtidsutfall ved inngrep. 2) Alle komplikasjoner er inkludert via tilgang til HelseNords pasientjournaler i Dips, noe som har gitt mulighet for å lese journaler fra alle sykehus i Nord- Norge.

Opgaven har også noen svake sider: Et relativt lite pasientutvalg (n=46) og noe manglende data i pasientjournaler.

Gradering av komplikasjoner som utvikling av pankreatisk fistel og vurdering av Clavien-Dindo status ble gjort basert på innholdet i pasientjournalene.

## **5 Konklusjon**

Postoperativ dødelighet innen 90 dager påvist i studien var 2.2 prosent og fem-års overlevelse hos PDAC- pasienter lå på 23.5 prosent. Dette, sammenliknet med internasjonalt nivå på mindre enn 6-10 prosent, anses som et godt resultat (45, 142).

Postoperativ pankreasfistel har en andel på 19.5 prosent. Dette er i overensstemmelse med nasjonalt definert akseptabelt nivå for pankreasfistel (mindre enn 20 prosent).

Total andel laparoskopiske reseksjoner i denne studien var 47.8 prosent, og dette er høyere enn det NorGast oppgir som akseptabelt målnivå for anvendelse av teknikken

Komplikasjoner som blant annet sårruptur, atrieflimmer, og hjertestans har en lav andel (2.2 prosent) i denne studien sammenliknet med en studie fra OUS påviser en totalandel for postoperative komplikasjoner på 35 prosent (141). Andre komplikasjoner som pleuravæske, magesmerter, og dyp abscess har en andel på 4,3 prosent i denne studien. Det finnes foreløpig ikke andelsdata for tilsvarende DP-komplikasjoner på nasjonalt nivå.

Studiepopulasjonen for denne oppgaven er såpass liten at man ikke automatisk kan konkludere at UNN-Tromsø utfører pankreaskirurgi med akseptable målte nivåer for komplikasjoner og overlevelse dog viser studien en del lovende resultater, slik som lav pankreasfistelrate, lav mortalitet og akseptabel overlevelse.

## 6 Tabeller

Tabell 1 TNM klassifisering. Overlevelsesdata. Tabellen er hentet fra Hartwig et al studien (26)

*TNM classification*

<i>T= primary tumor</i>	
<i>T0</i>	no evidence of primary tumor
<i>Tis</i>	carcinoma in situ
<i>T1</i>	tumor restricted to the pancreas, $\leq 2$ cm in greatest dimension
<i>T2</i>	tumor restricted to the pancreas, $> 2$ cm in greatest dimension
<i>T3</i>	tumor extends beyond the pancreas, no involvement of the celiac axis or superior mesenteric artery
<i>T4</i>	tumor affects the celiac axis or the superior mesenteric artery
<i>N= regional lymph node</i>	
<i>N0</i>	no regional lymph node metastasis
<i>N1</i>	regional lymph node metastasis
<i>M= distal metastasis</i>	
<i>M0</i>	no distant metastasis
<i>M1</i>	distant metastasis

Tabell 2 Overlevelsesdata. Tabellen hentet fra Hartwig et al studien (26)

<i>Stage 0 (Tis, N0, M0)</i>	Carcinoma in situ, resectable	NA	NA
<i>Stage IA (T1, N0, M0)</i>	Localized, resectable	24-42	31-39
<i>Stage IB (T2, N0, M0)</i>	Localized, resectable	20-26	22-27
<i>Stage IIA (T3, N0, M0)</i>	Locally invasive, resectable	15-30	16-25
<i>Stage IIB (T1-3, N0-1, M0)</i>	Locally invasive, resectable	12-21	8-10
<i>Stage III (T4, N0-1, M0)</i>	Locally advanced, borderline resectable	11-14	0-7

<i>Stage IV (T0-4, N0-1, M1)</i>	Distant metastases, palliative	5-12	0-4
----------------------------------	--------------------------------	------	-----

Tabell 3 ASA, The American Society of Anesthesiologists, classification of physical status(27).

<i>ASA1</i>	A normal healthy patient. Example: Fit, nonobese (BMI under 30), a nonsmoking patient with good exercise tolerance.
<i>ASA2</i>	A patient with a mild systemic disease. Example: Patient with no functional limitations and a well-controlled disease (e.g., treated hypertension, obesity with BMI under 35, frequent social drinker or is a cigarette smoker).
<i>ASA3</i>	A patient with a mild systemic disease. Example: Patient with no functional limitations and a well-controlled disease (e.g., treated hypertension, obesity with BMI under 35, frequent social drinker or is a cigarette smoker).
<i>ASA4</i>	A patient with a severe systemic disease that is a constant threat to life. Example: Patient with functional limitation from severe, life-threatening disease (e.g., unstable angina, poorly controlled COPD, symptomatic CHF, recent (less than three months ago) myocardial infarction or stroke).
<i>ASA5</i>	A moribund patient who is not expected to survive without the operation. The patient is not expected to survive beyond the next 24 hours without surgery. Examples: ruptured abdominal aortic aneurysm, massive trauma, and extensive intracranial hemorrhage with mass effect.
<i>ASA6</i>	A brain-dead patient whose organs are being removed with the intention of transplanting them into another patient.



Tabell 4 Clavien Dindo classification (27).

<i>Grade I</i>	Mesh reinforcement of pancreatic transection decreases incidence of pancreatic occlusion failure for left pancreatectomy. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
<i>Grade II</i>	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
<i>Grade III</i>	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention.
<i>IIIa</i>	Intervention not under general anesthesia.
<i>IIIb</i>	Intervention under general anesthesia.
<i>Grade IV</i>	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management.
<i>IVa</i>	Single organ dysfunction (including dialysis).
<i>IVb</i>	Multiorgan dysfunction
<i>Grade V</i>	Death of a patient.
<i>Suffix "d"</i>	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

Tabell 5 Postoperative pancreatic fistula (POPF) International Study Group of Pancreatic Surgery grading. Presented after Bassi et al. (17). CT= computed tomography; US= ultrasound.

<i>Grade</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
<i>Clinical conditions</i>	Well	Often well	III appearing
<i>Specific treatment</i>	No	Yes/ No	Yes
<i>US/CT (if obtained)</i>	Negative	Negative/ Positive	Positive
<i>Persistent drainage (&gt;3 weeks)</i>	No	Usually yes	Yes
<i>Reoperation</i>	No	No	Yes
<i>Death related to POPF</i>	No	No	Possibly yes
<i>Signs of infection</i>	No	Yes	Yes
<i>Sepsis</i>	No	Yes	Yes
<i>Readmission</i>	No	Yes/ No	Yes/ No

Tabell 6 Delayed gastric emptying International Study Group of Pancreatic Surgery grading (26).

<i>Grade</i>	<i>NGT required</i>	<i>Unable to tolerate solid oral intake by POD</i>	<i>Vomiting/gastric distension</i>	<i>Use of prokinetics</i>
A	4-7 days/ reinsertion POD 3	7	+/-	+/
B	8-14 days/ reinsertion POD 7	14	+	+
C	14 days/ reinsertion POD 14	21	+	+

Tabell 7 Postoperative komplikasjoner ifølge oppgaven.

<i>Komplikasjoner</i>	<i>Frekvens</i>
<i>Dyp venetrombose</i>	<i>1</i>
<i>Sårinfeksjon</i>	<i>1</i>
<i>Vena porta trombose</i>	<i>1</i>
<i>Magesmerte</i>	<i>2</i>
<i>Pleuravæske</i>	<i>2</i>
<i>Dyp abscess</i>	<i>2</i>
<i>Sårruptur</i>	<i>1</i>
<i>Atrieflimmer</i>	<i>1</i>
<i>Hjertestans</i>	<i>1</i>
<i>Synkope</i>	<i>1</i>
<i>Pneumothorax</i>	<i>1</i>
<i>Hjerteinfarkt</i>	<i>1</i>
<i>Mekanisk ileus</i>	<i>1</i>
<i>Ventrikkelretensjon</i>	<i>5</i>
<i>Lokulamenter</i>	<i>2</i>

Tabell 8 Histologi. IPMN= intraduktal papillær mucinøs neoplasma; NET= neuendokrine tumor; PDAC= pancreatic ductal adenocarcinoma; serøst cystadenom, mucinøst cystadenom, metastaser fra annet organ; GIST= gastrointestinal stromal tumor

<i>Histologi</i>	<i>frekvens</i>	<i>%</i>
<i>IPMN</i>	<i>3</i>	<i>6,5</i>
<i>NET</i>	<i>4</i>	<i>8,7</i>
<i>PDAC</i>	<i>17</i>	<i>36,9</i>
<i>Serøst cystadenom</i>	<i>6</i>	<i>13</i>
<i>Mucinøst cystadenom</i>	<i>5</i>	<i>10,9</i>
<i>Metastaser fra annet organ</i>	<i>5</i>	<i>10,9</i>
<i>GIST</i>	<i>2</i>	<i>8,7</i>

Tabell 9 Overlevelsesrate for PDAC pasienter etter distal pancreatektomi.

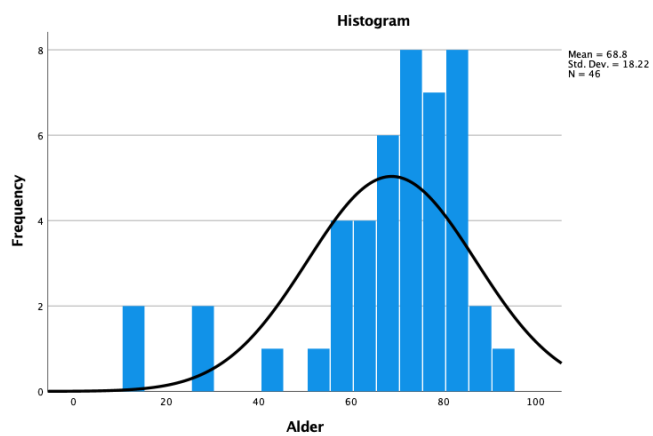
<i>Overlevelse i antall år</i>	<i>Frekvens</i>	<i>%</i>
<i>&lt; 1 år</i>	7	38,9
<i>1 år</i>	3	16,9
<i>2 år</i>	2	11,1
<i>3 år</i>	2	11,1
<i>4 år</i>	0	0
<i>5 år</i>	4	23,5
<i>Total</i>	17	100

Tabell 10 ECOG - Performance Status

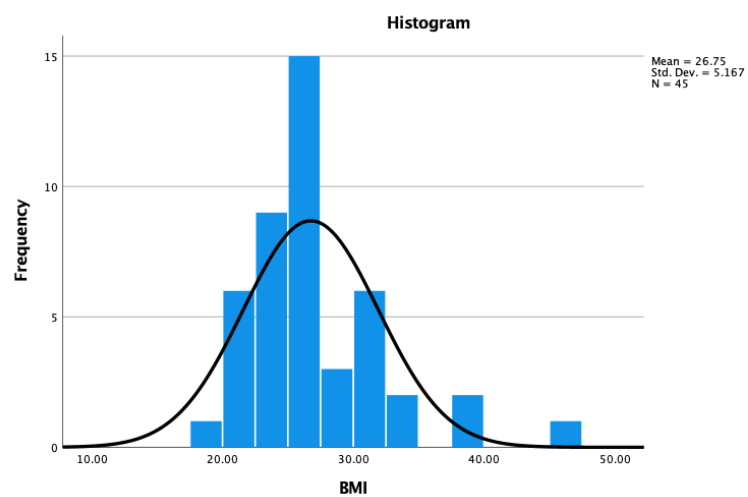
Grad	ECOG - Performance Status
0	I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning.
1	Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid.
2	Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid.
3	Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid.
4	Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol.
5	Død



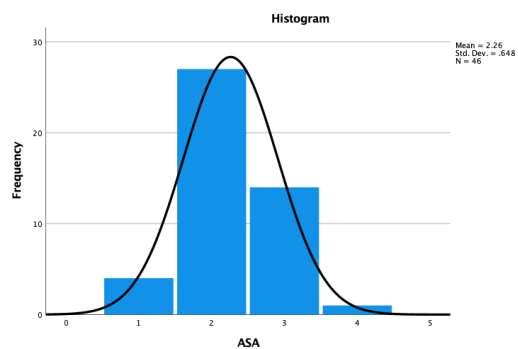
## 7 Figurer



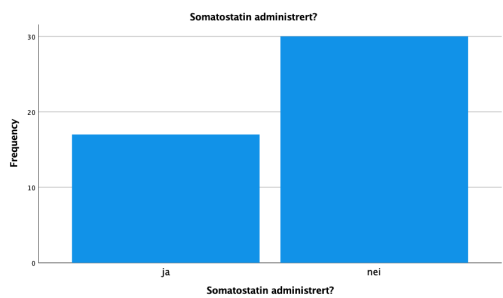
Figur 1 Deskriptiv analyse alder



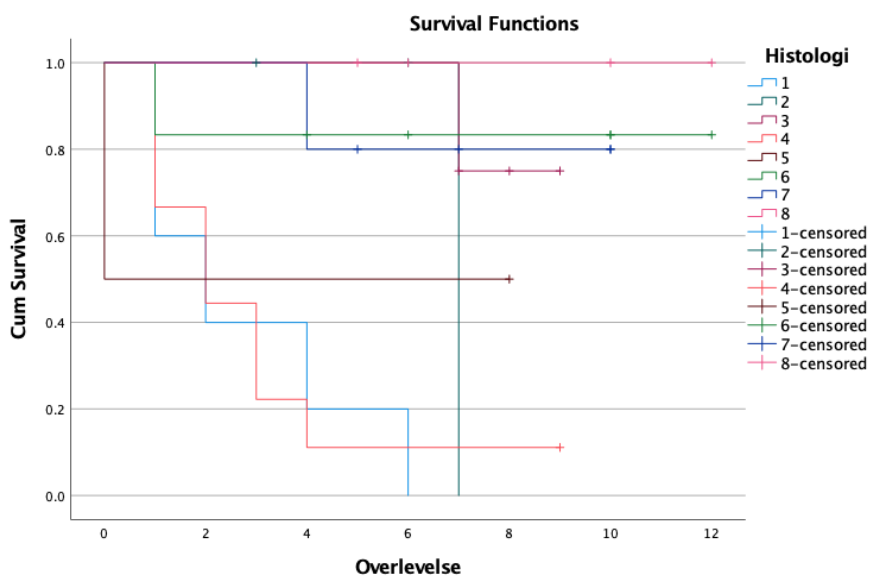
Figur 2 Deskriptiv analyse BMI



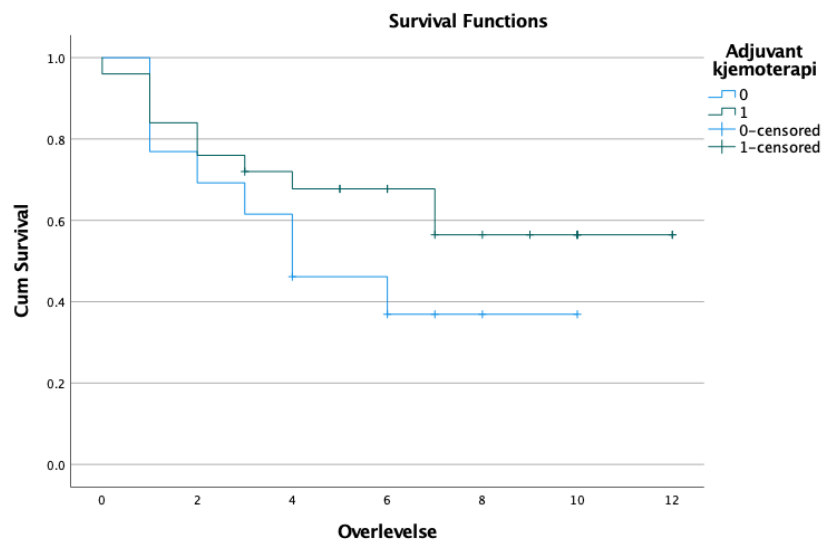
Figur 3 Deskriptiv analyse ASA



Figur 4 Somatostatin behandling



Figur 5 Overlevelse for histologi, lyserød kurve nr.4 viser overlevelse for PDAC



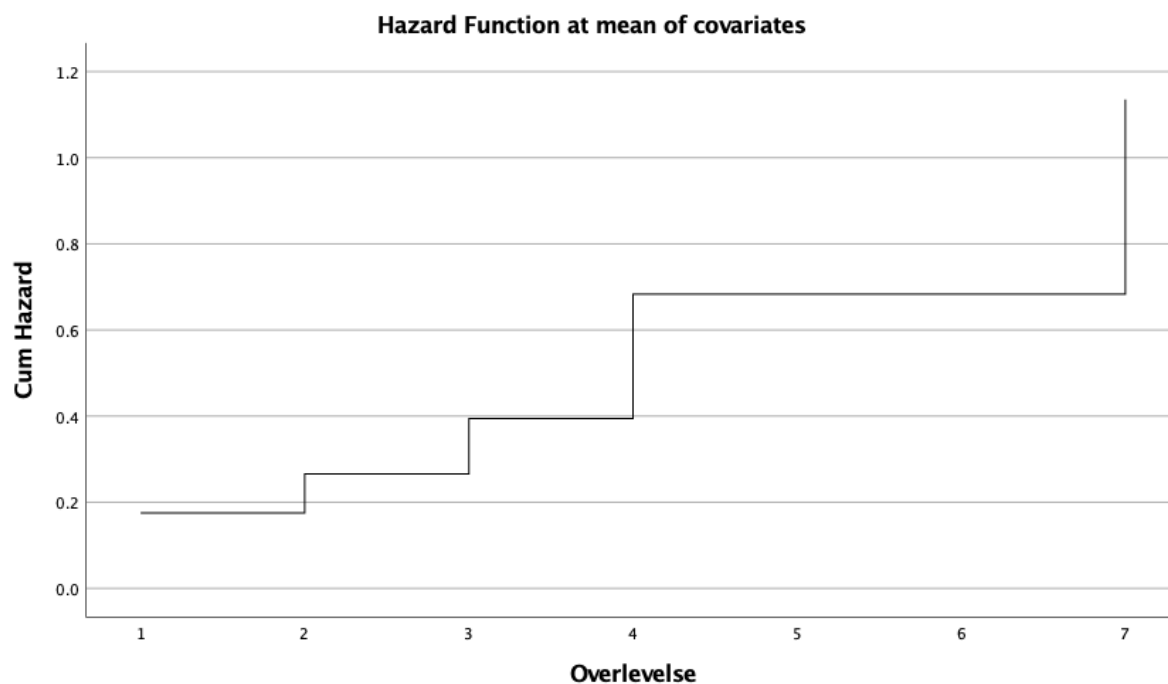
Figur 6 Overlevelse for adjuvant kjemoterapi, grønn kurve representerer de som fikk adjuvant

		Variables in the Equation <sup>b</sup>							
		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)		
Step 1	Reseksjonsrand	.219	.814	.072	1	.788	1.245		
	Histologi	-.189	.256	.545	1	.460	.828		
	Blodtap	.405	.258	2.473	1	.116	1.499		
	ASA	-1.099	1.231	.797	1	.372	.333		
	BMI	-.113	.095	1.427	1	.232	.893		
	Operatør	.137	.330	.172	1	.679	1.147		
	Transfusjon	.879	1.562	.317	1	.573	2.409		
	Metastaser	-1.294	1.197	1.168	1	.280	.274		
	Tumor størrelse	.249	.534	.217	1	.641	1.282		
	Lymfeknuter undersøkt	.134	.078	2.963	1	.085	1.143		
	Adjuvant kjemoterapi	.262	.935	.079	1	.779	1.300		
	Somatostatin	.644	.856	.567	1	.451	1.904		
	Drenvarighet	1.540	.602	6.546	1	.011	4.667		
Pancreasdren			.	0 <sup>a</sup>	.				
Step 3	Histologi	-.197	.250	.626	1	.429	.821		
	Blodtap	.408	.255	2.562	1	.109	1.504		
	ASA	-1.176	1.185	.986	1	.321	.308		
	BMI	-.107	.091	1.386	1	.239	.898		
	Operatør	.128	.325	.155	1	.694	1.136		
	Transfusjon	.953	1.540	.383	1	.536	2.594		
	Metastaser	-1.277	1.183	1.164	1	.281	.279		
	Tumor størrelse	.226	.520	.188	1	.665	1.253		
	Lymfeknuter undersøkt	.132	.077	2.936	1	.087	1.141		
	Adjuvant kjemoterapi	.293	.912	.103	1	.748	1.340		
	Somatostatin	.660	.859	.592	1	.442	1.935		
	Drenvarighet	1.547	.599	6.678	1	.010	4.698		
	Step 4	Histologi	-.156	.215	.530	1	.466	.855	
Blodtap		.443	.234	3.580	1	.058	1.557		
ASA		-.934	.885	1.114	1	.291	.393		
BMI		-.109	.090	1.475	1	.225	.897		
Operatør		.173	.299	.336	1	.562	1.189		
Transfusjon		.856	1.541	.308	1	.579	2.353		
Metastaser		-1.106	1.036	1.139	1	.286	.331		
Tumor størrelse		.291	.473	.378	1	.539	1.338		
Lymfeknuter undersøkt		.125	.075	2.783	1	.095	1.133		
Somatostatin		.682	.866	.620	1	.431	1.978		
Drenvarighet		1.466	.524	7.820	1	.005	4.330		
Step 5		Histologi	-.152	.208	.528	1	.467	.859	
		Blodtap	.442	.239	3.427	1	.064	1.556	
	ASA	-1.117	.860	1.686	1	.194	.327		
	BMI	-.129	.086	2.242	1	.134	.879		
	Operatør	.255	.269	.899	1	.343	1.290		
	Metastaser	-.962	1.030	.873	1	.350	.382		
	Tumor størrelse	.283	.495	.326	1	.568	1.327		
	Lymfeknuter undersøkt	.146	.067	4.835	1	.028	1.158		
	Somatostatin	.433	.770	.316	1	.574	1.541		
	Drenvarighet	1.534	.524	8.561	1	.003	4.635		
	Step 6	Histologi	-.166	.205	.650	1	.420	.847	
		Blodtap	.460	.241	3.649	1	.056	1.584	
		ASA	-1.212	.827	2.145	1	.143	.298	
BMI		-.136	.086	2.483	1	.115	.873		
Operatør		.219	.264	.685	1	.408	1.244		
Metastaser		-.839	.999	.705	1	.401	.432		
Tumor størrelse		.290	.500	.336	1	.562	1.336		
Lymfeknuter undersøkt		.145	.067	4.687	1	.030	1.156		
Drenvarighet		1.485	.509	8.529	1	.003	4.415		
Step 7		Histologi	-.187	.199	.891	1	.345	.829	
		Blodtap	.454	.237	3.652	1	.056	1.574	
		ASA	-1.254	.794	2.494	1	.114	.285	
		BMI	-.136	.087	2.460	1	.117	.872	
	Operatør	.199	.265	.566	1	.452	1.220		
	Metastaser	-.659	.930	.502	1	.479	.517		
	Lymfeknuter undersøkt	.139	.065	4.635	1	.031	1.150		
	Drenvarighet	1.458	.491	8.807	1	.003	4.297		
	Step 8	Histologi	-.112	.166	.460	1	.498	.894	
		Blodtap	.462	.243	3.616	1	.057	1.588	
		ASA	-.907	.622	2.125	1	.145	.404	
		BMI	-.146	.085	2.945	1	.086	.864	
		Operatør	.246	.256	.923	1	.337	1.278	
Lymfeknuter undersøkt		.132	.065	4.119	1	.042	1.141		
Drenvarighet		1.370	.472	8.420	1	.004	3.935		
Step 9		Blodtap	.447	.235	3.611	1	.057	1.564	
		ASA	-.866	.635	1.862	1	.172	.421	
		BMI	-.148	.085	3.012	1	.083	.862	
		Operatør	.227	.256	.786	1	.375	1.255	
		Lymfeknuter undersøkt	.145	.063	5.254	1	.022	1.156	
		Drenvarighet	1.374	.475	8.368	1	.004	3.953	
	Step 10	Blodtap	.371	.216	2.953	1	.086	1.449	
		ASA	-.679	.574	1.400	1	.237	.507	
		BMI	-.109	.074	2.169	1	.141	.897	
		Lymfeknuter undersøkt	.128	.056	5.270	1	.022	1.137	
		Drenvarighet	1.243	.427	8.472	1	.004	3.468	
		Step 11	Blodtap	.269	.204	1.734	1	.188	1.309
			BMI	-.096	.074	1.699	1	.192	.908
Lymfeknuter undersøkt			.119	.055	4.654	1	.031	1.126	
Drenvarighet			1.024	.357	8.212	1	.004	2.784	
Step 12			BMI	-.103	.082	1.547	1	.214	.903
			Lymfeknuter undersøkt	.137	.050	7.564	1	.006	1.146
			Drenvarighet	.933	.333	7.833	1	.005	2.543
			Step 13	Lymfeknuter undersøkt	.147	.051	8.439	1	.004
	Drenvarighet			.942	.345	7.459	1	.006	2.565

a. Degree of freedom reduced because of constant or linearly dependent covariates  
b. Constant or Linearly Dependent Covariates Pancreasdren = 1 ;

Figur 7 Kombinasjon av prediktorer for overlevelse, proporsjonal hazard modell





Figur 8 Hazard funksjon for gjennomsnitt av prediktorer

**Coefficients<sup>a</sup>**

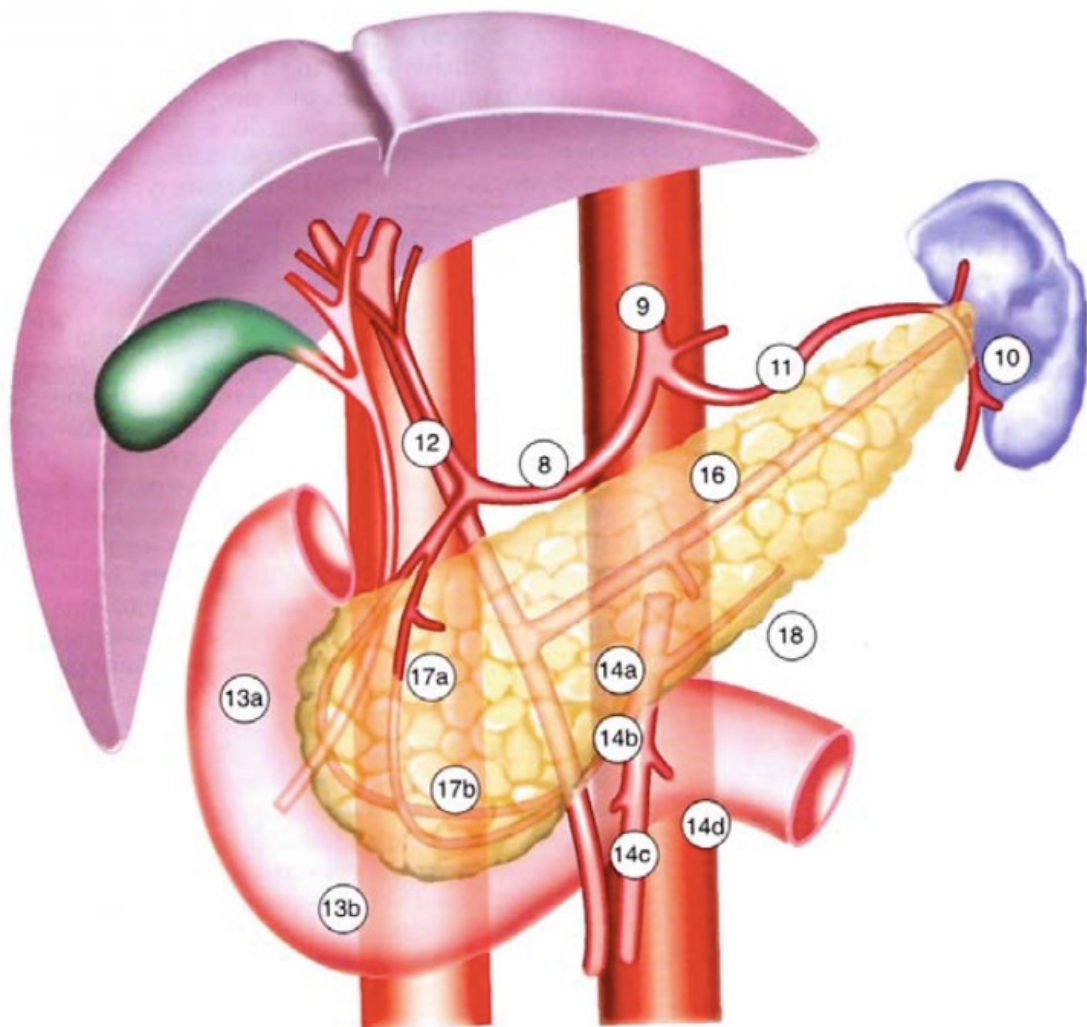
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2.097	.352		5.965	<.001
	Drenvarighet	-.332	.110	-.402	-3.029	.004
	Blodtap	-.015	.038	-.053	-.402	.690
	Transfusjon	-.174	.186	-.124	-.937	.355
	BMI	-.028	.011	-.344	-2.597	.013

a. Dependent Variable: Fistel

Figur 9 Prediktorer fisteldannelse

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Alder	Equal variances assumed	1.428	.239	-1.561	42	.126	-9.129	5.847	-20.929	2.671
	Equal variances not assumed			-1.278	11.654	.226	-9.129	7.142	-24.741	6.482
BMI	Equal variances assumed	2.428	.127	2.837	41	.007	5.06500	1.78532	1.45948	8.67052
	Equal variances not assumed			2.195	9.799	.053	5.06500	2.30782	-.09148	10.22148
ASA	Equal variances assumed	.208	.651	-.539	42	.593	-.124	.229	-.586	.339
	Equal variances not assumed			-.542	14.835	.596	-.124	.228	-.610	.363

Figur 10 Uavhengig t-test, fisteldannelse & BMI, Ader, ASA



Figur 11. Pankreatiske lymfeknutestasjoner, ANREW M. LOWY, STEWEN D. LEACH AND PHILIP A. PHILIP, PANCREATIC CANCER (17)

Morphologic Classification of Pancreatic Lesions	Malignant Potential
Solid tumors	
Ductal adenocarcinoma	Malignant
Pancreatic endocrine tumor	Malignant or potentially malignant
Metastasis	Malignant
Mixed cystic and solid Lesions	
Cystic change of pancreatic endocrine tumor	Malignant or potentially malignant
Solid pseudopapillary tumor	Low grade malignant
Cystic change of ductal carcinoma	Malignant
Cystic metastasis	Malignant
Unilocular cysts	
Lymphoepithelial cyst	Benign
Mucinous cystic neoplasm	Potentially malignant
Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)	Benign or potentially malignant
Serous cystadenoma	Benign
Multilocular cystic lesions	
a. Lobulated	
Oligocystic serous cystadenoma	Benign
b. Pleomorphic cyst	
Intraductal papillary mucinous neoplasm (branch duct type)	From benign to malignant
c. Smooth shape with septation	
Mucinous cystic neoplasm	Potentially malignant
Microcystic lesions	
Microcystic serous cystadenoma	Benign

*Figur 12 Classification of Pancreatic Tumors Based on Gross Morphology and Malignant Potential, Hentet fra Pancreatic tumors: emphasis on CT findings and pathologic classification (40)*

	AHPBA/SSO/SSAT classification			NCCN classification		
	resectable	borderline resectable	locally advanced	resectable	borderline resectable	locally advanced
<i>Venous</i>						
PV/SMV	No contact No encasement	Contact or encasement Short venous segment occlusion Reconstructible	Not reconstructible	No contact $\leq 180^\circ$ contact without vein contour irregularity	Contact $> 180^\circ$ $\leq 180^\circ$ with contour irregularity or thrombosis of the vein Reconstructible	Not reconstructible
<i>Arterial</i>						
SMA	No contact	Contact $\leq 180^\circ$	Contact $> 180^\circ$	No contact	Contact $\leq 180^\circ$	Contact $> 180^\circ$
CHA	No contact	Direct contact Short segment encasement	Long segment encasement	No contact	Contact without extension to CA or HA bifurcation	Not reconstructible
CA	No contact	No contact	Contact	No contact	Contact $\leq 180^\circ$ Contact $> 180^\circ$ without contact of aorta/ uninvolved GDA	$> 180^\circ$ $\leq 180^\circ$ and aortic involvement

AHPBA, American Hepato-Pancreato-Biliary Association; CA, celiac axis; CHA, common hepatic artery; GDA, gastroduodenal artery; HA, hepatic artery; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PV, portal vein; SMA, superior mesenteric artery; SMV, superior mesenteric vein; SSAT, Society for Surgery of the Alimentary Tract; SSO, Society of Surgical Oncology;  $^\circ$ , involvement of vascular circumference in degrees.

Figur 13 Definisjon av resektabilitet basert på AHPBA, SSO, SSAT, og NCCC klassifikasjon, hentet av (144)

# 8 Evaluering av referanser

Referanse: Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)			Studiedesign: Pasientserie
Moritz N, Wente MD, Claasé B, Bassa MD, Cinar S, D'Ervenia M, Cabafingher M, Di Tirk J, Goumard M, de la Sota R, Izzi G, Knaflitz M, Fölsch U, P. Neoptolemos M, D. G. Roberi T, Padbury M, D. M. Chel G, Sant MD, L. William Traverso MD, Charles J. Yeo MD, Markus W, Buchler MD, 2007			Grade - kvalitet <b>III</b>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Delutvalg, konklusjon og diskusjon
<p><b>Konsensusdefinisjon av ventrikkelretensjon etter pankreatotomi for å evaluere funksjonen av DGE, og lette gjenoppretting og behandling av ventrikkelretensjon.</b></p>	<p><b>Populasjon</b> Et omfattende ubegrenset Medline-søk ble utført for å identifisere eksisterende litteratur om ulike definisjoner av DGE. Alle tilgjengelige store publikasjoner i de siste 20 årene ble tatt med i studien. En internasjonal arbeidsgruppe ble opprettet. Den besto av erfarte kirurger fra store sentre som gjennomgikk alle literatur, og la frem til å utarbeide en bedre definisjon av ventrikkelretensjon. Inkluderkriterier: - Alle eksisterende store studier om pancreasreseksjon som innholdte data om ventrikkelretensjon</p> <p><b>Utfall - hoved utfall</b> <b>Oral inntak, nasogastrisk tube, forsinket gastrisk tømming</b></p> <p><b>Viktige lønnderende faktorer</b> Pasientpopulasjoner med ulike utgangspunkt av helsestatus ved operasjonstidspunkt, ulike alder, og etnisitet. Store anatomiske forskjeller, ulike kirurger, ulike kirurgiske prosedyrer.</p>	<p><b>Hovedfunn</b> Tre forskjellige grader av ventrikkelretensjon (A, B og C) ble definert basert på det kliniske forløpet og postoperative komplikasjoner som brukes for både håndtering og ikke minst diagnostikk av ventrikkelretensjon. Ventrikkelretensjon representerer manglende evne til å gå tilbake til en standard diet innen slutten av den første postoperative uka og inkluderer langvarig nasogastrisk intubasjon av pasienten.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Er studien klart formulert? Ja</li> <li>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja</li> <li>Var inkluderkriteriene klart definert? Nei</li> <li>Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Nei</li> <li>Var responstraten høy nok? * Frafallssann? Ikke utført.</li> <li>Ele det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classific Bias)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>ja</li> <li>Nei</li> </ul> </li> <li>Var sammenligninger av pasientene, er seriene tilstrekkelig beskrevet? *Nei</li> <li>Er prognostisk/forbunderende faktorer beskrevet tatt hensyn til i design/utført?                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Nei</li> </ul> </li> <li>Var registreringen prospektiv? Nei</li> <li>Var oppfølgingen lang nok? Ja, retrospektiv gjennomgang av gjeldende litteratur i 20 år</li> <li>Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Ja</li> <li>Stoler du på resultatene? Ja</li> <li>Kan resultatene overføres til praksis? Ja</li> <li>Armen litteratur som støtter resultatene? Ja</li> </ul> <p>Hva diskuteres forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sjyke: Konsensus definisjon av ventrikkelretensjon letter i identifisering og gjenoppretting av tilstanden.</li> <li>Svakhet: Studiepopulasjon skiller seg betydelig med hensyn til alder, kjønn, tann og type, operasjonstype, kirurg erfaring, AT, sentre volum, etnisitet, observasjon og seleksjon bias</li> </ul> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
<p><b>Konklusjon</b> Den foreslåtte definisjonen som innebærer en klinisk vurdering av DGE ble tillatt objektiv og nøyaktig sammenligning av resultatene av fremtidige kliniske studier. Definisjonen vil lette den objektive evalueringen av nye inngrep og kirurgiske modifikasjoner innen pancreasmedisin.</p>	<p><b>Land</b> Germany, United Kingdom, USA, France, Greece, Netherlands</p>	<p><b>År data innsamling</b> 2007</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Utvalket om det ble brukt statistikk for tolkning av data utenom å velge et alternativt av de kategoriske variabler for vurdering av DGE som har tre svar alternativer hver.</p>	

Referanse: Laparoscopic resection of the pancreas: a feasibility study of the short-term outcome B. Edwin, T. Mala, Ø. Mathisen, I. Gladhaug, T. Buanes, O. C. Lunde, O. Søreide, A. Bergan & E. Fosse			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet <b>LOW</b>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Reseksjon av pancreas er gjennomførbart laparoskopisk.</p> <p><b>Konklusjon</b> Laparoskopisk tilnærming for reseksjon av distal pancreas tumor hos pasienter med resektable tumorer er gjennomførbart.</p> <p><b>Land</b> Norge</p> <p><b>År data innsamling</b> Mars 1997-may 2002</p>	<p>Rekruttering deltakere 32 pasienter med pancreatic sykdom som ble innlagt kirurgisk avdelinger i Rikshospitalet, Ullevål og Aker universitets sykeusene i Oslo ble tatt med i studien. Inklusjons-/eksklusjonskriterier. Alle pasienter med distal pancreas reseksjon som ble operert på Rikshospitalet var inkludert. Datagrunnlaget Sykehusdata fra de sykehusene som var involvert i studien. (Pasientjournaler) Utfall (outcome) validering Blodtap, ASA skår, oppholdstid, blodtransfusjon, tumorstørrelse</p> <p>Eksponeeringsvariabler Distal pancreas tumorer; NET, PDAC, cyster osv. Viktige konfunderende faktorer Pasientenes helse tilstand, psykososial helse, stress nivå, comorbiditet</p> <p>Statistiske metoder Deskriptiv data analyse</p>	<p><b>Hovedfunn</b> Reseksjon av distal pancreas kan gjennomføres laparoskopisk.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? Ja</li> <li>• Hvem er inkludert/ekskludert? Nei</li> <li>• Var gruppene like ved starten? Ja</li> <li>• Randomiseringsprosedyre? Nei</li> <li>• Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei</li> <li>• Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja</li> <li>• Primære endepunktet – validert? Nei</li> <li>• Ble deltakemne gjort rede for på slutten av studien? Ja</li> <li>• Hva er resultatene? Presisjon? Ja</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? Ja</li> <li>• Ble alle utfallsmål vurdert? Nei</li> <li>• Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja</li> <li>• Annen litteratur som styrker resultatene? Ja</li> </ul> <p>Hva diskuterer forfatterne som: -styrke: Studien viser det er mulig å gjennomføre distal pancreas reseksjon laparoskopisk. -svakhet: Det krever erfaring og høy kompetanse å gjennomføre laparoskopi.</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? Ja</p>

Referanse: Mesh reinforcement of pancreatic transection decreases incidence of pancreatic occlusion failure for left pancreatectomy: a single-blinded, randomized controlled trial Nicholas A Hamilton 1, Matthew R Porembka, Fabian M Johnston, Feng Gao, Steven M Strasberg, David C Linehan, William G Hawkins			Studiedesign: RCT Grade - kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Forsterkning av kirurgisk mesh kan redusere utvikling av klinisk signifikante fistler.  Konklusjon Forsterkning av kirurgisk mesh i distal pancreas reduserte frekvensen av signifikante POPF.  Land UAS År data innsamling 2012	<b>Rekruttering deltakere</b> Alle pasienter over 18 år som gjennomgikk elektiv distal pankreatektomi på et stort tertiær sykehus var kvalifiserte for deltakelse. <b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b> - Alder lik eller over 18 som hadde sykdom i pancreashale eller corpus. - ECOG funksjonsstatus minst 2 - Antatt overlevelse minst 100 dager. - Gravide og de som hadde kontraindikasjon for kirurgi ble ekskludert. <b>Datagrunnlaget</b> 112 pasienter som gjennomgikk distal pankreatektomi, altså sykehusdata. <b>Utfall (outcome) validering</b> - Primær utfall: måle x-amylase, finne ut om det er dannet fistel etter ISGPF kriterier. - Sekundære utfall: gradering av fistler, hvor lenge fistel varer, tilleggs prosedyrer, ikke-pancreatisk komplikasjoner. <b>Viktige konfundrende faktorer</b> Intraindividuelle anatomiske forskjeller som myk pancreas teksture versus hard pancreas tekstur. Pasienter med andre sykdommer.  <b>Statistiske metoder</b> Deskriptiv statistikk metode, Chi-square, Kaplan-Meier, log rank test, multivariabel logistisk regresjon	<b>Hovedfunn</b> Forsterkning av kirurgisk mesh kan redusere utvikling av klinisk signifikante fistler + sette en lav terskel for å utskrive pasienter hjem med dren på. Disse tiltakene reduserer frekvensen på klinisk signifikante fistler og reduserer oppholdstid på sykehuset.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? ja</li> <li>• Hvem er inkludert/ekskludert? ja</li> <li>• Var gruppene like ved starten? ja</li> <li>• Randomiseringsprosedyre? ja</li> <li>• Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? ja</li> <li>• Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? ja</li> <li>• Primære endepunktet – validert ja</li> <li>• Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? ja</li> <li>• Hva er resultatene? Presisjon? ja</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? ja</li> <li>• Ble alle utfallsmål vurdert? ja</li> <li>• Er fordelene verdt ulemper/kostnader? ja</li> <li>• Annen litteratur som styrker resultatene? ja</li> </ul> Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> <li>-styrke:</li> <li>-Ingen infeksjon i dreninntikssted.</li> <li>- Mindre POPF i intervensjonsgruppe.</li> <li>- Kortere dreneringstid for intervensjonsgruppe.</li> <li>-svakhet:</li> <li>-Det var vanskelig å gradere fistel</li> <li>-Det ble ikke registrert en direkte komplikasjon relatert til bruk av kirurgisk mesh.</li> </ul> Har resultatene plausible forklaringer? ja

Referanse: <b>The Impact of Surgeon Volume on Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: a Meta-analysis</b>		Studietype: RCT	Grade - kvalitet	lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>Førålet er å vise mortalitet og morbiditet knyttet til pancreas kirurgi er betydelig lavere når prosedyren utføres av en høyvolum kirurg på et høyvolum sykehus.</p> <p><b>Konklusjon</b> Høyvolum kirurg som utfører PD har betydelig bedre korttid- og langtid resultat enn lavvolum kirurg.</p>	<p><b>Rekruttering deltagere</b> Det ble utført database-søk ifølge PRISMA anbefalinger. Et omfattende datasek ble gjennomført via MEDLINE, EMBASE, Cochane Database of Systematic Reviews, og Cochane Central Register of Controlled Trials. sentrale bibliografier ble gjennomgått. Studier som sammenlignet operative resultater av høyvolum kirurg (HVS) med liknende resultater av lavvolumkirurg (LVS) ble inkludert.</p> <p><b>Inklusjonskriter</b> - Studie som har sammenliknet postoperative utfallmål mellom erfarne og ikke-erfarne PD kirurger. - Studien har rapportert minst ett korttid- eller langtid utfallmål. <b>Ekklusjonskriter</b> - Studien var verken ikke-komparative eller kasusstudie. - Utfall av interesse ble ikke rapportert for de to gruppene. - Det var en overlapping mellom forfattere, institusjoner eller pasientkull. - Studier som rapporterer om andre pancreas reseksjoner enn pancreas reseksjon gjennom kreft i pancreas. - Studier fra ikke-engelsk språkelige land.</p> <p><b>Datagrunnlaget</b> To konteksturene (FIM &amp; PJ) sakte uavhengig og hentet ut følgende data fra hver studie: studieegenskaper (første forfatter, publiseringår, studie-design), og populasjonsegenskaper (antall pasienter inkludert, alder, kjønn og sykdomsegenskaper) i tillegg til korttid- og langtid utfall.</p> <p>Utfall - Primær utfall: 30 dagers mortalitet - Sekundær utfall: andre komplikasjonenes rate - Sykehus kostnader - Reimleggelse, ...</p> <p><b>Eksponeeringsvariable</b> Tumor i pancreas hode.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Pasientpopulasjon med ulike helsestatus, kvaliteten på innsamlet data.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Deskriptiv analyse, chi-square test, OR med 95% CI</p>	<p><b>Hovedfunn</b> PD utført av høyvolum kirurger ved høyvolum sykehus var assosiert med redusert dødelighet, sykelighet, og LOC sammenliknet med PD utført av lavvolum kirurg.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? Ja</li> <li>• Hvem er inkludert/ekskludert? Ja</li> <li>• Var gruppene like ved starten? Nei</li> <li>• Randomiseringsprosedyre? Nei</li> <li>• Ble deltagere/studiepersoner blinde til gruppe tilhørighet? Nei</li> <li>• Ble gruppene behandlet likt utover intervensjonens? Nei</li> <li>• Primære endepunktet –validert? Ja</li> <li>• Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Nei</li> <li>• Hva er resultatene? Presisjon? Ja</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? Ja</li> <li>• Ble alle utfallsmål vurdert? Ja</li> <li>• Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja</li> <li>• Andre litteratur som styrker resultatene? Ja</li> </ul> <p>Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: Studien er den første litterære metaanalyse som vurderer effekten av kirurgvolum på utfallmål etter PD-avskallet. Kvaliteten på dataene var forskjellige, forskjell i databehandling, forskjell mellom sykehusene, forskjell i administrering av dataene, omkodning av data ved data import prosessen.</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? Ja</p>	
USA				
År data innsamling				
2017				



Referanse: The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience H Seppänen, A Juuti, H Mustonen, C Haapamäki, S Nordling, M Carpelan-Holmström, J Sirén, J Luetjens, C Haglund, T Kiviluoto		Studiedesign: Pasientserie	
Formål		Materiale og metode	Resultater
Konklusjon		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>Evaluerer utfallmål etter pancreas kirurgi generelt, samtidig vurdere overlevelse etter PDAC reseksjon utført på Helsinki universitets sykehus i sentraliseringsperioden.</p> <p>Etter sentralisering av pancreas kirurgi i Finland ble overlevelsen bedre. Pancreas kirurgi utført på høyvolum senter anses som trygt.</p> <p>Land Finland</p> <p>År data innsamling Januar 2000-september 2013 Avlesing av data: 2014</p>	<p><b>Populasjon</b> 853 pasienter som gjennomgikk pancreas kirurgi ved Helsinki universitets sykehus fra januar 2000-september 2013</p> <p><b>Utfall – hoved utfall</b> - 30 dagers mortalitet. - 1, 3, 5, 10 års overlevelse for de som ble radikalt operert for PDAC</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Pasienter var på ulike stadier av sykdom.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Deskriptiv analyse, Kaplan-Meier, log-rank, cox proporsjonal hazard modell, alle resultatene var alder- og kjønnsjustert.</p>	<p><b>Hovedfunn</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 581 av 853 pasienter (68%) gjennomgikk PD, Wipfels.</li> <li>- 309 av 853 (36%) hadde PDAC etter at histologisvar forelå.</li> <li>- Sykehus dødelighet etter PD var 2,1%</li> <li>- 30 dagers postoperativt dødelighet var 1,7%</li> <li>- Langtidsoverlevelse for 1, 3, 5, 10 år var henholdsvis: 74%, 36%, 22%, 14%</li> </ul> <p><b>Bifunn</b> Reoperasjonsrate var 5% Signifikant POPF etter PD var 7%. - 52 PDAC pasienter fikk neoadjuvant kjemoterapi - 151 PDAC pasienter fikk adjuvant kjemoterapi.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? ja</li> <li>• Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? ja</li> <li>• Var inklusjonskriteriene klart definert? ja</li> <li>• Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? nei</li> <li>• Var responseraten høy nok? Frafallsanal. Ikke relevant</li> <li>• Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classif. Bias) ja</li> <li>• Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? ikke tilfelle</li> <li>• Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet? tatt hensyn til i design/anal. ja</li> <li>• Var registreringen prospektiv? nei</li> <li>• Var oppfølgingen lang nok? ja</li> <li>• Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? ja</li> <li>• Stoler du på resultatene? ja</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? ja</li> <li>• Annen litteratur som støtter resultatene? ja</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Styrke: Ikke nevnt</li> <li>• Svakheter: Ikke nevnt</li> </ul> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? ja</p>

## 9 Referanser

1. Simoes PK, Olson SH, Saldia A, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(3):24.
2. The Surveillance E aERSPotNCI. Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer [cited 2021 25.07.2021]. Available from: Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
3. Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2012;51(1):40-52.
4. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol*. 2012;23(7):1880-8.
5. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*. 2009;170(4):403-13.
6. Michaud DS. Obesity and Pancreatic Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:95-105.
7. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2016;42:1-8.
8. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020;69(1):7-17.
9. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, Lacroix A, McWilliams RR, Stepilowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer*. 2010;127(6):1421-8.
10. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004;64(7):2634-8.
11. Bao B, Wang Z, Li Y, Kong D, Ali S, Banerjee S, et al. The complexities of obesity and diabetes with the development and progression of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1815(2):135-46.
12. Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P, Stampfer MJ, Ogino S, Ma J, et al. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(2):95-103.
13. Farris MS, Mosli MH, McFadden AA, Friedenreich CM, Brenner DR. The Association between Leisure Time Physical Activity and Pancreatic Cancer Risk in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(10):1462-73.
14. Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(4):279-98.
15. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2017;28(5):985-95.
16. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*. 2018;67(1):120-7.

17. ANREW M. LOWY SDLAPAP. PANCREATIC CANCER Raphael E. Pollock MD, Ph.D., editor: 2008 Springer Science + Business Media, LLC.
18. Basturk O, Askan G. Benign Tumors and Tumorlike Lesions of the Pancreas. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(4):619-41.
19. van Hilst J, Korrel M, de Rooij T, Lof S, Busch OR, Groot Koerkamp B, et al. Oncologic outcomes of minimally invasive versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(5):719-27.
20. Kim KS, Kwon J, Kim K, Chie EK. Impact of Resection Margin Distance on Survival of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):824-33.
21. Ye J, Wen J, Ning Y, Li Y. Higher notch expression implies poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2018;18(8):954-61.
22. Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(3):224-32.
23. Samuel N, Hudson TJ. The molecular and cellular heterogeneity of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):77-87.
24. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):2969-72.
25. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1109-13.
26. Birnbaum DJ, Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D, Mamessier E. Head and Body/Tail Pancreatic Carcinomas Are Not the Same Tumors. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4).
27. Søreide K, Aagnes B, Møller B, Westgaard A, Bray F. Epidemiology of pancreatic cancer in Norway: trends in incidence, basis of diagnosis and survival 1965-2007. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(1):82-92.
28. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg*. 2018;267(3):411-7.
29. Peng YP, Zhu XL, Yin LD, Zhu Y, Wei JS, Wu JL, et al. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):185.
30. Macedo FIB, Jayanthi P, Mowzoon M, Yakoub D, Dudeja V, Merchant N. The Impact of Surgeon Volume on Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: a Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(10):1723-31.
31. Seppänen H, Juuti A, Mustonen H, Haapamäki C, Nordling S, Carpelan-Holmström M, et al. The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience. *Scand J Surg*. 2017;106(1):54-61.
32. Søreide JA, Sandvik OM, Søreide K. Improving pancreas surgery over time: Performance factors related to transition of care and patient volume. *Int J Surg*. 2016;32:116-22.
33. Kazaryan AM, Solberg I, Aghayan DL, Sahakyan MA, Reiertsen O, Semikov VI, et al. Does tumor size influence the outcome of laparoscopic distal pancreatectomy? *HPB (Oxford)*. 2020;22(9):1280-7.
34. Søreide K, Olsen F, Nymo LS, Kleive D, Lassen K. A nationwide cohort study of resection rates and short-term outcomes in open and laparoscopic distal pancreatectomy. *HPB (Oxford)*. 2019;21(6):669-78.

35. Sahakyan MA, Kim SC, Kleive D, Kazaryan AM, Song KB, Ignjatovic D, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: Long-term oncologic outcomes after standard resection. *Surgery*. 2017;162(4):802-11.
36. Sahakyan MA, Kleive D, Kazaryan AM, Aghayan DL, Ignjatovic D, Labori KJ, et al. Extended laparoscopic distal pancreatectomy for adenocarcinoma in the body and tail of the pancreas: a single-center experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403(8):941-8.
37. Kristoffer Lassen oHH. Bedre oversikt over pankreaskreft i Norge. DEN NORSK LEGEFORENINGEN. 2021 2021.
38. Olav Sand ØVS, Egil Haug Med. ill. Kari C. Toverud. *Menneskets fysiologi*. Oslo, Norway: Gyldendal Akademisk; 2. utgave, 2. opplag 2016.
39. Sun LQ, Peng LS, Guo JF, Jiang F, Cui F, Huang HJ, et al. Validation of serum tumor biomarkers in predicting advanced cystic mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2021;27(6):501-12.
40. Cho HW, Choi JY, Kim MJ, Park MS, Lim JS, Chung YE, et al. Pancreatic tumors: emphasis on CT findings and pathologic classification. *Korean J Radiol*. 2011;12(6):731-9.
41. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804.
42. Müller PC, Frey MC, Ruzza CM, Nickel F, Jost C, Gwerder C, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Pancreatic Cancer: An Appraisal of the Current High-Level Evidence. *Pharmacology*. 2021;106(3-4):143-53.
43. Fund WCR. Diet, nutrition, physical activity and pancreatic cancer. American Institute for Cancer Research; 2018.
44. Dreyer SB, Jamieson NB, Upstill-Goddard R, Bailey PJ, McKay CJ, Biankin AV, et al. Defining the molecular pathology of pancreatic body and tail adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2018;105(2):e183-e91.
45. de Santiago I, Yau C, Heij L, Middleton MR, Markowitz F, Grabsch HI, et al. Immunophenotypes of pancreatic ductal adenocarcinoma: Meta-analysis of transcriptional subtypes. *Int J Cancer*. 2019;145(4):1125-37.
46. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1605-17.
47. el-Kamar FG, Grossbard ML, Kozuch PS. Metastatic pancreatic cancer: emerging strategies in chemotherapy and palliative care. *Oncologist*. 2003;8(1):18-34.
48. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pankreaskreft

[Nasjonal veileder ]. april 2017 [updated 19.04.21; cited 2021 19.04.2021]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-pankreaskreft>.

49. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366-72.
50. Sheraz Yaqub Afg-obOu, Rikshospitalet. Medforfatter: Kim Erlend Mortensen, Universitetssykehuset i Nord Norge, Tromsø. 15. mars 2019 [Available from: <https://kirurgen.no/fagstoff/gastrokirurgi/kirurgisk-behandling-av-pankreassvulster/?cn-reloaded=1>].
51. Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography of pancreatic carcinoma: part 2, evaluation of venous involvement. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(4):833-6.
52. Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography of pancreatic carcinoma: part I, evaluation of arterial involvement. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(4):827-31.

53. Mihaljevic AL, Hackert T, Loos M, Hinz U, Schneider M, Mehrabi A, et al. Not all Whipple procedures are equal: Proposal for a classification of pancreatoduodenectomies. *Surgery*. 2021;169(6):1456-62.
54. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin J Cancer Res*. 2015;27(4):332-48.
55. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg*. 1999;229(5):693-8; discussion 8-700.
56. De Pastena M, Esposito A, Paiella S, Surci N, Montagnini G, Marchegiani G, et al. Cost-effectiveness and quality of life analysis of laparoscopic and robotic distal pancreatectomy: a propensity score-matched study. *Surg Endosc*. 2021;35(3):1420-8.
57. Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg*. 1996;223(5):506-11; discussion 11-2.
58. Abe T, Ohuchida K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Oda Y, Nakamura M. Comparison of Surgical Outcomes Between Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy (RAMPS) and Standard Retrograde Pancreatosplenectomy (SPRS) for Left-Sided Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 2016;40(9):2267-75.
59. Kantor O, Bryan DS, Talamonti MS, Lutfi W, Sharpe S, Winchester DJ, et al. Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Cancer Provides Oncologic Outcomes and Overall Survival Identical to Open Distal Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(10):1620-5.
60. Sulpice L, Farges O, Goutte N, Bendersky N, Dokmak S, Sauvanet A, et al. Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Time for a Randomized Controlled Trial? Results of an All-inclusive National Observational Study. *Ann Surg*. 2015;262(5):868-73; discussion 73-4.
61. Anderson KL, Jr., Adam MA, Thomas S, Roman SA, Sosa JA. Impact of minimally invasive vs. open distal pancreatectomy on use of adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2017;213(4):601-5.
62. Lof S, Moekotte AL, Al-Sarireh B, Ammori B, Aroori S, Durkin D, et al. Multicentre observational cohort study of implementation and outcomes of laparoscopic distal pancreatectomy. *Br J Surg*. 2019;106(12):1657-65.
63. Jiang L, Ning D, Chen XP. Improvement in distal pancreatectomy for tumors in the body and tail of the pancreas. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):49.
64. Poves I, Burdío F, Morató O, Iglesias M, Radosevic A, Ilzarbe L, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018;268(5):731-9.
65. Zhou Y, Shi B, Wu L, Si X. A systematic review of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *HPB (Oxford)*. 2017;19(1):10-5.
66. Mitchem JB, Hamilton N, Gao F, Hawkins WG, Linehan DC, Strasberg SM. Long-term results of resection of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure. *J Am Coll Surg*. 2012;214(1):46-52.
67. Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer*. 1953;6(4):704-7.
68. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg*. 2008;247(2):300-9.

69. Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, Sgourakis G, Yekebas EF, Izbicki JR. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. *Br J Surg*. 2011;98(1):86-92.
70. Latona JA, Lamb KM, Pucci MJ, Maley WR, Yeo CJ. Modified Appleby Procedure with Arterial Reconstruction for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Literature Review and Report of Three Unusual Cases. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(2):300-6.
71. Søreide K, Nymo LS, Kleive D, Olsen F, Lassen K. Variation in use of open and laparoscopic distal pancreatectomy and associated outcome metrics in a universal health care system. *Pancreatol*. 2019;19(6):880-7.
72. Cuschieri A. Laparoscopic surgery of the pancreas. *J R Coll Surg Edinb*. 1994;39(3):178-84.
73. Schwarz JL, Hogg ME. Current state of minimally invasive pancreatic surgery. *J Surg Oncol*. 2021;123(6):1370-86.
74. Caba Molina D, Lambreton F, Arrangoiz Majul R. Trends in Robotic Pancreaticoduodenectomy and Distal Pancreatectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(2):147-51.
75. de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H, Boerma D, van den Boezem P, Daams F, et al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019;269(1):2-9.
76. Pais-Costa SR, Sousa GCC, Araujo SLM, Lima OAT, Martins SJ, Torres OJ. LAPAROSCOPIC DISTAL PANCREATECTOMY WITH OR WITHOUT SPLEEN PRESERVATION: COMPARATIVE ANALYSIS OF SHORT AND LONG-TERM OUTCOMES. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(3):e1461.
77. Shin SH, Kim SC, Song KB, Hwang DW, Lee JH, Lee D, et al. A comparative study of laparoscopic vs. open distal pancreatectomy for left-sided ductal adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis. *J Am Coll Surg*. 2015;220(2):177-85.
78. van Hilst J, de Rooij T, Klompmaker S, Rawashdeh M, Aleotti F, Al-Sarireh B, et al. Minimally Invasive versus Open Distal Pancreatectomy for Ductal Adenocarcinoma (DIPLOMA): A Pan-European Propensity Score Matched Study. *Ann Surg*. 2019;269(1):10-7.
79. Nakamura M, Nakashima H. Laparoscopic distal pancreatectomy and pancreatoduodenectomy: is it worthwhile? A meta-analysis of laparoscopic pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(4):421-8.
80. Lee SH, Kang CM, Hwang HK, Choi SH, Lee WJ, Chi HS. Minimally invasive RAMPS in well-selected left-sided pancreatic cancer within Yonsei criteria: long-term (>median 3 years) oncologic outcomes. *Surg Endosc*. 2014;28(10):2848-55.
81. Björnsson B, Larsson AL, Hjalmarsson C, Gasslander T, Sandström P. Comparison of the duration of hospital stay after laparoscopic or open distal pancreatectomy: randomized controlled trial. *Br J Surg*. 2020;107(10):1281-8.
82. Riviere D, Gurusamy KS, Kooby DA, Vollmer CM, Besselink MG, Davidson BR, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):Cd011391.
83. Cečka F, Jon B, Subrt Z, Ferko A. Surgical technique in distal pancreatectomy: a systematic review of randomized trials. *Biomed Res Int*. 2014;2014:482906.
84. Gough BL, Levi S, Sabesan A, Abdel-Misih R, Bennett JJ. Complex distal pancreatectomy outcomes performed at a single institution. *Surg Oncol*. 2018;27(3):428-32.
85. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;156(3):591-600.

86. Wang L, Wu D, Cheng YG, Xu JW, Chu HB, Zhang GY, et al. Warshaw Technique in Laparoscopic Spleen-Preserving Distal Pancreatectomy: Surgical Strategy and Late Outcomes of Splenic Preservation. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4074369.
87. De Pastena M, Nijkamp MW, van Gulik TG, Busch OR, Hermanides HS, Besselink MG. Laparoscopic hemi-splenectomy. *Surg Today*. 2018;48(7):735-8.
88. Worhunsky DJ, Zak Y, Dua MM, Poultides GA, Norton JA, Visser BC. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy: the technique must suit the lesion. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(8):1445-51.
89. Yu X, Li H, Jin C, Fu D, Di Y, Hao S, et al. Splenic vessel preservation versus Warshaw's technique during spleen-preserving distal pancreatectomy: a meta-analysis and systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(2):183-91.
90. Zhang Y, Chen XM, Sun DL. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a single-institution comparative study. *World J Surg Oncol*. 2014;12:327.
91. Guidelines PoSTP-DiNEB. Principles of Surgical Technique . (PANC-D) in NCCN Evidence Based Guidelines.
92. Yang Z, Gao H, Lu J, Niu Z, Zhu H, Zong Y, et al. Comparison of clinical outcomes between enucleation and regular pancreatectomy in patients with non-functional pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective multicenter and propensity score-matched study. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(4):595-603.
93. Giuliani T, De Pastena M, Paiella S, Marchegiani G, Landoni L, Festini M, et al. Pancreatic Enucleation Patients Share the Same Quality of Life as the General Population at Long-Term Follow-Up: A Propensity-Score Matched Analysis. *Ann Surg*. 2021.
94. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, Mascetta G, Salvia R, Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg*. 2008;95(1):85-91.
95. Ei S, Mihaljevic AL, Kulu Y, Kaiser J, Hinz U, Büchler MW, et al. Enucleation for benign or borderline tumors of the pancreas: comparing open and minimally invasive surgery. *HPB (Oxford)*. 2021;23(6):921-6.
96. Crippa S, Bassi C, Salvia R, Falconi M, Butturini G, Pederzoli P. Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg*. 2007;94(10):1254-9.
97. Chen J, Yang Y, Liu Y, Kan H. Prognosis analysis of patients with pancreatic neuroendocrine tumors after surgical resection and the application of enucleation. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):11.
98. Hackert T, Hinz U, Fritz S, Strobel O, Schneider L, Hartwig W, et al. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396(8):1197-203.
99. Beane JD, Borrebach JD, Billderback A, Onuma AE, Adam MA, Zureikat AH, et al. Small pancreatic neuroendocrine tumors: Resect or enucleate? *Am J Surg*. 2021;222(1):29-34.
100. Dubois C, Nuytens F, Behal H, Gronnier C, Manceau G, Warlaumont M, et al. Limited Resection Versus Pancreaticoduodenectomy for Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors? Enucleation Interferes in the Debate: A European Multicenter Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2021.
101. Crippa S, Boninsegna L, Partelli S, Falconi M. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(6):782-7.
102. Heidsma CM, Tsilimigras DI, van Dieren S, Rocha F, Abbott DE, Fields R, et al. Indications and outcomes of enucleation versus formal pancreatectomy for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB (Oxford)*. 2021;23(3):413-21.
103. Datta J, Merchant NB. Multimodality Therapy in Operable Pancreatic Cancer: Should We Sequence Surgery Last? *Ann Surg Oncol*. 2021;28(4):1884-6.

104. Neoptolemos J, Dunn J, Stocken D, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2001;358(9293):1576-85.
105. Seaton M, Hanna A, Boutros C, Hanna N. Adjuvant therapy for pancreatic body or tail adenocarcinoma: a study of the National Cancer Database. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919842438.
106. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science*. 2009;324(5933):1457-61.
107. Neesse A, Michl P, Frese KK, Feig C, Cook N, Jacobetz MA, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut*. 2011;60(6):861-8.
108. Shah AN, Summy JM, Zhang J, Park SI, Parikh NU, Gallick GE. Development and characterization of gemcitabine-resistant pancreatic tumor cells. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3629-37.
109. Hong SM, Park JY, Hruban RH, Goggins M. Molecular signatures of pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(6):716-27.
110. Andriulli A, Festa V, Botteri E, Valvano MR, Koch M, Bassi C, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1644-62.
111. Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, O'Connor CA, Chantrill L, Biankin AV, et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):Cd011044.
112. Essaji Y, Rocha FG. Seminars in surgical oncology-Pancreas cancer adjuvant therapy trials. *J Surg Oncol*. 2021;123(6):1467-74.
113. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(10):1073-81.
114. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-406.
115. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 14.04.2021.
116. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Smoot RL, Cleary SP, Graham RP, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2021;273(2):341-9.
117. Kim RY, Christians KK, Aldakkak M, Clarke CN, George B, Kamgar M, et al. Total Neoadjuvant Therapy for Operable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(4):2246-56.
118. Krell RW, McNeil LR, Yanala UR, Are C, Reames BN. Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Propensity-Matched Analysis of Postoperative Complications Using ACS-NSQIP. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(7):3810-22.
119. Rangelova E, Wefer A, Persson S, Valente R, Tanaka K, Orsini N, et al. Surgery Improves Survival After Neoadjuvant Therapy for Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single Institution Experience. *Ann Surg*. 2021;273(3):579-86.
120. Nelson DW, Chang SC, Grunkemeier G, Dehal AN, Lee DY, Fischer TD, et al. Resectable Distal Pancreas Cancer: Time to Reconsider the Role of Upfront Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(13):4012-9.
121. Lau MK, Davila JA, Shaib YH. Incidence and survival of pancreatic head and body and tail cancers: a population-based study in the United States. *Pancreas*. 2010;39(4):458-62.



122. Ammori BJ, Baghdadi S. Minimally invasive pancreatic surgery: the new frontier? *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8(2):132-42.
123. Strobel O, Hank T, Hinz U, Bergmann F, Schneider L, Springfield C, et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg.* 2017;265(3):565-73.
124. van Roessel S, Kasumova GG, Tabatabaie O, Ng SC, van Rijssen LB, Verheij J, et al. Pathological Margin Clearance and Survival After Pancreaticoduodenectomy in a US and European Pancreatic Center. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1760-7.
125. Aahlin EK, Olsen F, Uleberg B, Jacobsen BK, Lassen K. Major postoperative complications are associated with impaired long-term survival after gastro-esophageal and pancreatic cancer surgery: a complete national cohort study. *BMC Surg.* 2016;16(1):32.
126. Nathan H, Yin H, Wong SL. Postoperative Complications and Long-Term Survival After Complex Cancer Resection. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(3):638-44.
127. Christians KK, Heimler JW, George B, Ritch PS, Erickson BA, Johnston F, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Surgery.* 2016;159(3):893-900.
128. Murakami Y, Nakagawa N, Kondo N, Hashimoto Y, Okada K, Seo S, et al. Survival impact of distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection combined with neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable or locally advanced pancreatic body carcinoma. *Pancreatology.* 2021;21(3):564-72.
129. Rangarajan K, Pucher PH, Armstrong T, Bateman A, Hamady Z. Systemic neoadjuvant chemotherapy in modern pancreatic cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101(7):453-62.
130. Wittmann D, Hall WA, Christians KK, Barnes CA, Jariwalla NR, Aldakkak M, et al. Impact of Neoadjuvant Chemoradiation on Pathologic Response in Patients With Localized Pancreatic Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:460.
131. Datta J, Wilson GC, D'Angelica MI, Katz MHG, Maithel SK, Merchant NB, et al. A Call for Caution in Overinterpreting Exceptional Outcomes After Radical Surgery for Pancreatic Cancer: Let the Data Speak. *Ann Surg.* 2021;274(1):e82-e4.
132. Hamilton NA, Porembka MR, Johnston FM, Gao F, Strasberg SM, Linehan DC, et al. Mesh reinforcement of pancreatic transection decreases incidence of pancreatic occlusion failure for left pancreatectomy: a single-blinded, randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2012;255(6):1037-42.
133. Butturini G, Daskalaki D, Molinari E, Scopelliti F, Casarotto A, Bassi C. Pancreatic fistula: definition and current problems. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(3):247-51.
134. Pulvirenti A, Ramera M, Bassi C. Modifications in the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of postoperative pancreatic fistula. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:107.
135. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg.* 2004;21(1):54-9.
136. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584-91.
137. Kristoffer Lassen oLSvN. Norsk register for gastrokirurgi -NoRGast

Oslo2019 [updated 2020.04.21]. Available from:  
[https://unn.no/Documents/Kvalitetsregistre/Norsk%20Register%20for%20Gastrokirurgi/Årsrapporter/Årsrapport%20NoRGast\\_2019.pdf](https://unn.no/Documents/Kvalitetsregistre/Norsk%20Register%20for%20Gastrokirurgi/Årsrapporter/Årsrapport%20NoRGast_2019.pdf).

138. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-8.
139. Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, Wang CH, Liederbach E, Stocker SJ, et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. *Surgery*. 2016;160(3):714-24.
140. Tamburrino D, Crippa S, Partelli S, Archibugi L, Arcidiacono PG, Falconi M, et al. Statin use improves survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2020;52(4):392-9.
141. Sahakyan MA, Røsok BI, Tholfen T, Kleive D, Waage A, Ignjatovic D, et al. Implementation and training with laparoscopic distal pancreatectomy: 23-year experience from a high-volume center. *Surg Endosc*. 2021.
142. Korrel M, Lof S, van Hilst J, Alseidi A, Boggi U, Busch OR, et al. Predictors for Survival in an International Cohort of Patients Undergoing Distal Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(2):1079-8
143. Rolf Kåresen EW. KREFTSYKDOMMER. 2012 GNF, editor. Oslo: GYLDENDAL AKADEMISK; 2012 4. utgave.
144. Takahashi S. How to treat borderline resectable pancreatic cancer: current challenges and future directions. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(3):205-13.

