



Kirurgisk behandling

- af cancer pancreatis

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

24. september 2020 (DPCG)

Administrativ godkendelse

16. oktober 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 30. april 2021

INDEKSERING

DPCG, cancer pancreatis, kirurgi

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
4. Referencer	17
5. Metode	23
6. Monitoreringsplan.....	23
7. Bilag	24

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet af Dansk Pancreas Cancer Gruppe (DPCG).

Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af Kirurgigruppen under DPCG og efterfølgende af den samlede DPCG styregruppe. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: <http://www.sst.dk/~media/3E5E326CD6E54D609575282C73F9F9F2.ashx>

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Operation kan tilbydes til patienter med resektabel sygdom (B)**
2. **Ved indvækst i den mesenterico-portale overgang kan patienterne opereres med resektion af denne uden øget morbiditet eller mortalitet (B)**
3. **Udvidet lymfeknudedissektion anbefales ikke rutinemæssigt (A)**
4. **Lokalresektion af maligne tumorer ved papillen er teknisk mulig, men recidivfrekvensen er høj, hvorfor denne procedure ikke bør tilbydes (B)**
5. **Det anbefales at fastholde centraliseret behandling, da høj-volumen centre har lavere postoperativ mortalitet og bedre langtidsresultater end lav-volumen centre (B)**
6. **De anbefales at udvise tilbageholdenhed i forhold til reoperation da de fleste komplikationer kan behandles uden re-operation (C)**
7. **Full-covered eller ikke-covered selvekspanderende metalstent (SEMS) kan benyttes ved behov for præoperativ aflastning af galdeveje (B)**
8. **Endoluminal stentning bør foretrækkes, da behovet for palliativ bypass kirurgi (hepatico-jejunostomi og gastro-enteroanastomose) er begrænset, (B)**

2. Introduktion

(se generelt afsnit om cancer pancreatis)

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje vedrører kirurgisk behandling af patienter med cancer pancreatis.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

1. Operation kan tilbydes til patienter med resektabel sygdom (B)

Litteratur og evidensgennemgang

For oversigt over evidensniveau for hver reference henvises til referencelisten.

Kirurgisk behandling

Radikal kirurgisk resektion af det tumorbærende afsnit af pancreas er den eneste chance for helbredelse ved cancer pancreatis (CP) (1). Resektion af caput pancreatis er den hyppigst udførte kurative resektion, idet hovedparten af tumorerne sidder i dette område. Resektionen foretages som en klassisk Whipple's resektion, mens den pylorus-besparende pancreatico-duodenektomi stort set ikke benyttes længere i Danmark. Sjældnere foretages distal pancreasresektion, da tumorer i corpus og cauda oftest er non-resektable på diagnosetidspunktet, og da forekomsten af tumorer her er mindre end i caput. Total pancreatectomi udføres oftest i forbindelse med diffus CP. I udvalgte tilfælde er det muligt at foretage lokalresektion af mindre og overfladiske ampullære tumorer, men recidivfrekvensen er høj (2). Det er ikke standard i dag at kræve præoperativ histologisk dokumentation for malignitet eller tidligt i proceduren at tage biopsier, hvis klinik og operativ undersøgelse taler for malignitet (se udredningsafsnit). Med den fremgangsmåde vil man resecere 3-9% med benign sygdom (3).

Radikal pancreaticoduodenectomi (Whipple's resektion)

Det afgørende aspekt i den kirurgiske behandling er, hvordan man bedst opnår radikal resektion med et minimum af komplikationer. Disse betingelser adskiller sig ikke fra anden cancerkirurgi, men typen af resektion (R0/R1/R2) har større betydning ved CP. Generelt bygger operationsteknikkerne mest på historisk tradition samt mindre og delvis udokumenterede ændringer, som formentlig er små skridt fremad. Ændringer i den operative procedure søger at minimere følgevirkningerne af et ekstensivt indgreb samt forbedre muligheden for radikal resektion (4). En international arbejdsgruppe har klassificeret pancreatico-duodenektomi som standard, radikal eller ekstensiv, afhængig af graden af lymfeknude- og bindevævsresektion (5, 6).

Total pancreatectomi

Det har været foreslået at foretage total pancreatectomi for at bedre radikaliteten og reducere komplikationer. Man har ikke fundet dokumentation for en forbedret overlevelse, og operationen vil i sagens natur føre til både endokrin og eksokrin insufficiens og i de fleste tilfælde tillige en øget morbiditet (7). I høj-volumen centre ligger komplikationsfrekvensen for total pancreatectomi dog omtrent på niveau med standard Whipple's resektion (8), men operationen bør reserveres til diffust voksende tumorer, eller hvis det af tekniske årsager ikke er muligt at bevare den distale del af pancreas. Resektion af restpancreas kan i enkelte tilfælde blive aktuel i forbindelse med alvorlige komplikationer efter Whipple's resektion. Total pancreatectomi var i mange år miskrediteret specielt på grund af den resulterende kombinerede endokrine og eksokrine insufficiens (9). Moderne enzymsubstitution og diabetesbehandling, kombineret med fremskridt indenfor håndteringen af peri- og postoperative komplikationer samt centralisering af operationerne, har bevirket at proceduren nu kan foretages med lille risiko, god langtidsoverlevelse og med god livskvalitet for patienterne.

Distal pancreasresektion

Tumorer i cauda eller corpus pancreatis kan behandles med distal pancreasresektion. Pancreas deles over v. porta (PV) som ved Whipples resektion, og den distale del af pancreas fridissekeres fra omgivende strukturer. Splenektomi er nødvendig; dels af tekniske og dels af onkologiske årsager. Morbiditeten og mortaliteten efter distal pancreasresektion er lavere end ved Whipples resektion og total pancreatektomi, og den distale resektion kan også foretages laparoskopisk. Et randomiseret studium fra 2019 (LEOPARD trial) som inkluderede både maligne og benigne sygdomme viste, at den minimalt invasive tilgang (laparoskopisk eller robot-assisteret) signifikant reducerede tiden til funktionel restitution, operationstiden og frekvensen af forsinket ventrikeltømning. Livskvaliteten var ligeledes bedre, men frekvensen af betydelige fisler var derimod højest i den minimalt invasive gruppe – dog uden forskel i behov for efterfølgende perkutan drænage (10). Så man bort fra de robot-assisterede operationer, så var den laparoskopiske resektion mindst lige så omkostnings-effektiv som den åbne operation (11). Observationsstudier tyder på, at det er muligt at opnå samme onkologiske resultat ved laparoskopisk som ved åben resektion (12). Indtil der foreligger flere randomiserede data, bør laparoskopisk resektion dog kun foregå protokolleret. Ved tumorer i corpus/cauda pancreas, som involverer naboorganer, men som ikke involverer mere end 180 grader af circumferensen af truncus coeliacis/a. mesenterica superior (TC/SMA) er resektion ofte mulig med anvendelse af RAMPS teknik (Radical Antegrade Modular Pancreatic Splenectomy), som indbefatter moduleret dissektion i forhold til tumorudbredelsen, men hvor dissektionsplanet i retroperitoneum er omkring venstre nyrevene, og hvor man på venstre side medtager Gerotas fascie og venstre binyre i operationspræparatet samt involverede naboorganer en bloc. Et systematisk review af udelukkende retrospektive kohorte studier fandt en højere R0 rate og flere fjernede lymfeknuder, men der var ingen effekt på recidivraten, OS eller PFS (13).

DP-CAR (Distal Pancreatectomy with en bloc Celiac Axis Resection) er en behandlingsmulighed ved udvalgte patienter med avancerede tumorer i corpus/cauda – som regel forudgået af neoadjuverende behandling (14). Aktuelle erfaringer er baseret på små retrospektive serier som primært stammer fra Asien og skal derfor tolkes med forsigtighed. Høj volumen er nødvendig for at kunne holde den postoperative morbiditet og mortalitet på et acceptabelt niveau. Den rapporterede mediane overlevelse viser store udsving (15), og indtil der foreligger bedre data må behandlingen anbefales at foregå centrert og protokolleret.

Rekonstruktion

Der er beskrevet talrige mindre varianter vedrørende den rekonstruktive del af Whipple's resektion, men overordnet består den af tre anastomoser: pancreatico-jejunostomi, hepatico-jejunostomi og en gastro-enteroanastomose. Pancreas anastomosen er den vigtigste, idet lækage her er forbundet med ofte langvarige komplikationer i form af fisteldannelse, abscesser, peripancreatisk nekrose og blødning. En række randomiserede studier har undersøgt faktorer med indflydelse på antallet af fistler. Selv om "duct-to mucosa" eller étlaget "end-to-side" pancreaticojejunostomi generelt anbefales (16), så har et randomiseret studium vist, at pancreasanastomose med invaginationsteknik gav færre fistler end "duct-to-mucosa" teknikken (17). Om der ved standardteknikken laves en end-to-side eller end-to-end pancreatico-jejunostomi afhænger af de tekniske muligheder, men i begge tilfælde laves anastomosen i 2 lag. Det inderste lag anbefales i dag af mange at blive lavet i større eller mindre udstrækning ved suturering til pancreas-gangsystemet (18, 19), men gevinsten er usikker og formentlig kun relevant ved patienter, hvor invaginering af pancreasstumpen er vanskelig (18). En tidligere meta-analyse har ikke vist signifikant forskel på resultaterne efter henholdsvis pancreatico-jejunostomi og pancreatico-gastrostomi og metoderne har indtil fornylig været regnet for ligeværdige (20). Et randomiseret

multicenter studium har vist, at rekonstruktion i form af en pancreatico-gastrostomi gav signifikant færre pancreasfistler - om end studiet ikke var dimensioneret til at kunne vise en statistisk forskel vedrørende graden af komplikationer (21). Desuden er studiet biased af skæv fordeling af kirurgkompetence, idet kirurgerne i studiet kun skulle have foretaget fem pancreaticoduodenectomier eller fem pancreato-gastrostomier. Studiet rapporterer intet om fordelingen af kirurgkompetencen i de to arme. Tre andre randomiserede studier har vist at pancreatico-jejunostomi er pancreatico-gastrostomi overlegen (22-24). Man har således ikke tydelig evidens for at foretage pancreatico-gastrostomi fremfor pancreatico-jejunostomi. Den lokale ekspertise og den intraoperative situation må afgøre hvilken rekonstruktion der vælges.

Nogle centre vælger stentaflastning af anastomosen, enten lokalt til tyndtarmen eller med kateter eksternt via en tyndtarmsfistel til huden. Tidligere data har ikke med sikkerhed kunnet demonstrere fordele ved at aflaste pancreas-anastomosen med dræn (25), men et randomiseret studium viste færre fistler ved ekstern drænage (26). Andre randomiserede data antyder, at der ikke er signifikant forskel på fistelfrekvensen ved brug af ekstern versus intern drænage (27). Brug af åbent eller lukket drænsystem er undersøgt i et randomiseret studium, hvor brug af lukket drænsystem med sug gav signifikant færre grad A fistler end almindeligt posedræn, men systemet gav ikke færre betydende fistler (grad B og C) (28). Højt volumen og dermed ekspertise betyder også mindsket risiko for fisteldannelse. Der er ikke klar evidens for intern eller ekstern stenting af pancreasanastomosen har betydning for risiko for fistulering. Somatostatinanaloger ser ud til at kunne nedsætte morbiditeten efter fistulering, men brugen er fortsat kontroversiel (29). Ofte vil den lokale ekspertise afgør detaljerne i den rekonstruktive del af operationen.

Hepatico-jejunostomien laves end-to-side og sædvanligvis i et lag.

Laparoskopisk pancreaticoduodenectomi

Laparoskopisk pancreaticoduodenectomi er beskrevet ved CP, og det er teknisk muligt - om end krævende - at lave forskellige pancreasresektioner uden øget postoperativ morbiditet og mortalitet. Der foreligger kun et enkelt randomiseret studium som sammenligner laparoskopisk og åben pancreaticoduodenectomi (overvejende patienter med en malign diagnose) med hensyn til postoperative parametre. Den laparoskopiske tilgang gav signifikant kortere indlæggelsestid og færre komplikationer, men derudover var der ingen forskel (30). Et systematisk review og meta-analyse af andre studier som sammenlignede åben versus laparoskopisk pancreaticoduodenektomi viste, at sidstnævnte gav et signifikant lavere blodtab (og dermed transfusionsbehov), færre postoperative blødninger og sårinfektion, kortere indlæggelsestid, flere R0 resektioner og flere udtagne lymfeknuder. Der var ingen forskel i tumorstørrelse, karresektioner, reoperationsrate, fistler, galdelækage, forsinket ventrikeltømning eller mortalitet, men den minimalt invasive tilgang havde længere operationstider (31).

Patientværdier og – præferencer

Nej

Rationale

Ikke relevant

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

2. Ved indvækst i den mesentericoportale overgang kan patienterne opereres med resektion af denne uden øget morbiditet eller mortalitet (B)

Litteratur og evidensgennemgang

For oversigt over evidensniveau for hver reference henvises til referencelisten.

Kirurgisk behandling af tumorer med indvækst i centrale kar

Lokal indvækst i vaskulære strukturer udgør den største udfordring i forbindelse med resektion af CP. Ud over den vanskelige præoperative evaluering af karindvækst, findes der ingen universelt accepterede definitioner vedrørende graden af indvækst og behandlingen af denne. Tidligere betragtede man indvækst i forgreninger fra truncus coeliacus eller i v. porta/v. mesenterica superior (PV/SMV) som en kontraindikation for resektion. Bortset fra a. lienalis vil man de fleste steder fastholde, at direkte indvækst i truncus eller dens primære forgreninger kontraindicerer forsøg på resektion (32, 33). Nogle centre vil imidlertid tilbyde udvalgte patienter med indvækst i forgreningerne af truncus coeliacus resektion, såfremt der ikke er indvækst i selve truncus coeliacus (34). Indvækst i a. hepatica communis kan hos udvalgte patienter håndteres ved DP-CAR (se herover).

Veneresektion

Den kirurgiske behandling af tumorer med indvækst i PV/SMV er blevet mere aggressiv, efter at Fortner i 1977 demonstrerede, at en bloc resektion af tumor inklusiv v. porta eller v. mesenterica superior kunne gennemføres med en acceptabel morbiditet og mortalitet (35). Siden da har talrige studier evalueret forskellige resektionsteknikker, ledsagende morbiditet, mortalitet og betydningen af karresektion for langtidsoverlevelsen. Meta-analyser baseret på retrospektive studier har vist, at veneresektion kan gennemføres med acceptabel morbiditet og mortalitet (36, 37). Dog fandt man, at resultaterne var dårligere end for almindelig pancreasresektion i form af signifikant øget komplikationsrate og kortere langtidsoverlevelse, men dette kan skyldes mere avanceret sygdom hos de patienter, der fik foretaget veneresektion end selve resektionen. Et prospektive studium diskuterer, om man i fremtiden rutinemæssigt bør resecere den mesentericoportale overgang (38), men dette bør evalueres i fremtidige randomiserede studier. I DPCG er der enighed om, at veneresektion skal kunne udføres og håndteres forsvarligt på de afdelinger som varetager den kirurgiske behandling af CP, idet intraoperative komplikationer hos patienter uden venøs indvækst kan føre til læsion af PV/SMV, hvilket kan nødvendiggøre veneresektion. Mens veneresektion i sig selv umiddelbart ikke er et kirurgisk mål, så kan teknikken bidrage til at man opnår R0/R1 resektion hos patienter med borderline resektabel CP. Efter intraoperativ evaluering af tumors udbredelse er veneresektion indiceret, hvis en R0/R1 resektion skønnes mulig (39). Risikoen for trombose er størst ved indsættelse af syntetiske interpositionsgrafts, som ikke kan anbefales (40). Derimod er der på langt sigt god patency efter veneresektion (41). Der er ingen international konsensus vedrørende en intensiveret postoperativ antitrombotisk behandling af disse patienter (42), og DPCG har valgt at lade lokale anbefalinger gælde ind til der foreligger mere evidens på området.

Artery First

Den intraoperative afklaring af om resektion er mulig, inkluderer en bedømmelse af tumorinvolvering af a. mesenterica superior og/eller trunkus cøliacus på et tidligt tidspunkt, og før man når "point of no return" i operationen. Denne vurdering kan gøres på flere forskellige måder, og betegnelsen "Artery First" (AF) dækker over en række forskellige teknikker, hvor man tidligt i dissektionen frilægger TC og SMA (43). Der foreligger et

enkelt randomiseret studium som har vurderet AF-pancreaticoduodenectomi overfor standard pancreaticoduodenectomi, og man fandt ingen forskel i R0- eller komplikationsraterne (44). Teknikkerne må betragtes som et væsentligt element i de kirurgiske procedurer som skal beherskes i forbindelse med operation for CP. Desuden er AF teknikken en forudsætning for veneresektion, da man primært må udelukke indvækst i arterierne for dernæst frigøre det retropancreatiske bindevæv før venen deles.

Forbehandling

Internationalt er der stor fokus på muligheden for forbehandling af ikke-metastaserende CP. Vedrørende onkologisk forbehandling henvises til kapitel 5 (Onkologisk behandling).

Lokal ablationsbehandling og andre operationsteknikker

Lokal ablationsbehandling ved hjælp af HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), RFA (Radiofrequency ablation), MWA (Microwave ablation), IRE (Irreversible Electroporation), stereotaktisk strålebehandling, m.m. har været forsøgt ved lokalavanceret CP. Den aktuelle evidens er sparsom og uden sammenlignende data. Ingen af disse procedurer kan anbefales på nuværende tidspunkt og anvendelse bør kun ske i protokolleret regi.

Patientværdier og – præferencer

Nej

Rationale

Ikke relevant

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

3. Udvidet lymfeknudedissektion anbefales ikke (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Udvidet lymfeknudedissektion er blevet foreslået i håb om at forbedre den dårlige langtidsoverlevelse efter resektion for CP. Randomiserede serier har vist, at der ikke var forskel i den postoperative livskvalitet efter henholdsvis standard resektion og pancreaticoduodenektomi med udvidet lymfeknudedissektion (45). Derimod var operationstiden og morbiditeten højere hos patienter, som fik foretaget udvidet lymfeknudedissektion (46). Langtidsoverlevelsen er i enkelte studier højere i den radikale gruppe, men det er påfaldende, at signifikant flere patienter i standardgruppen udkom som R1-resektioner (47). En opdateret meta-analyse fra 2019 har ikke fundet belæg for, at udvidet lymfeknudedissektion øger den samlede overlevelse (48). Nogle studier konkluderer, at omfanget og mere specifikt lokaliseringen af lymfeknudemetastaser (eks. para-aortale glandel station 16b1 efter den japanske nomenklatur) ikke er prædiktorer for ringere overlevelse, og metastaser her bør ikke udelukke patienterne fra en mulig R0 resektion (6, 49, 50). Omvendt foreligger der systematiske reviews og meta-analyser som konkluderer, at para-aortale lymfeknudemetastaser medfører en signifikant dårligere prognose (51, 52) også ved sammenligning med anden N1 sygdom (ikke para-aortale lymfeknudemetastaser) (53).

På baggrund af ovenstående kan man ikke kategorisk afvise, at ekstensiv lymfeknudedissektion vil kunne gavne udvalgte patienter.

Set i lyset af den generelle prognostiske betydning af N+ sygdom kunne forbehandling være indiceret hos disse patienter. Vedrørende mulighederne for onkologisk forbehandling henvises til kapitel 5 (Onkologisk behandling).

Patientværdier og – præferencer

Nej

Rationale

Ikke relevant

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

4. Lokalresektion af maligne tumorer ved papillen er teknisk mulig, men recidivfrekvensen er høj, hvorfor denne procedure ikke bør tilbydes (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Lokalresektion af små benigne pancreastumorer gennem en duodenotomi er et accepteret alternativ til pancreaticoduodenectomi. Tilsvarende er muligt for små maligne tumorer, men patientselektionen er vigtig (54, 55). Proceduren kan således kun anbefales til lokaliserede tumorer hos patienter, som ikke kan tåle større kirurgi, og recidivrisikoen er højere end ved regelret resektion (2). Serielle peroperative frysensnit er nødvendige for at sikre radikal operation. Der foreligger kun få og mindre serier vedrørende langtidsresultater efter lokalresektion af CP.

Patientværdier og – præferencer

(ikke relevant)

Rationale

(ikke relevant)

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger

5. Det anbefales at fastholde centraliseret behandling, da høj-volumen centre har lavere postoperativ mortalitet og bedre langtidsresultater end lav-volumen centre (B)

Litteratur og evidensgennemgang

For oversigt over evidensniveau for hver reference henvises til referencelisten.

I systematiske undersøgelser af betydningen af specialisering, kirurg- og hospitalsvolumen (antal af operationer per kirurg eller per hospital) er det konkluderet, at specialisering og højt kirurgvolumen er af afgørende betydning for resultaterne efter pancreas resektioner (8, 56, 57). Der er en generel konsensus omkring høj-volumen som værende > 40 resektioner årligt, og dette tal opfyldes af alle danske centre.

Patientværdier og – præferencer

Nej

Rationale

Ikke relevant

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

6. De anbefales at udvise tilbageholdenhed i forhold til reoperation da de fleste komplikationer kan behandles uden re-operation (C)

Litteratur og evidensgennemgang

For oversigt over evidensniveau for hver reference henvises til referencelisten.

Definition og klassificering

Med hensyn til registrering af komplikationer har DPCG besluttet at følge internationale definitioner. I tilslutning til disse anvendes et indeks for de pågældende komplikationers sværhedsgrad, således man får et mere ensartet og dermed sammenligneligt billede af komplikationsfrekvensen og deres kliniske betydning (58-62). Den rapporterede postoperative komplikationsrate viser store udsving (10-65%), og dette formodes primært at skyldes forskelle i rapportering. Re-operationsraten anslås at være omkring 5% (63), mens de øvrige komplikationer kan behandles konservativt eller ved hjælp af interventionelle radiologiske procedurer.

Anastomoselækage

Kirurgiske komplikationer i form af anastomoselækage sv.t. gastro-enteroanastomosen, hepatico-jejunostomien eller pancreatico-jejunostomien er sjældne. Behandlingen vil afhænge af, om lækagen er veldræneret, eller om der udvikles diffus peritonitis eller tegn på sepsis. Ved afgrænset affektion uden ansamlinger vil behandling i det væsentlige være konservativ. Ved større lækage svarende til pancreasanastomosen kan total pancreatektomi komme på tale. Ved større galdelækage kan transhepatisk drænage (PTC) eller i helt sjældent reoperation komme på tale.

Fistler og abscesser

Pancreasfistler og intraabdominale abscesser udgør en vigtig og alvorlig del af komplikationsspektret i forbindelse med pancreasresektioner, og tidlig detektion og behandling er essentiel for at undgå, at de udvikler sig til livstruende komplikationer. Definition af fistler bør følge ISGPF klassifikation som er revideret i 2017 (64). Den reviderede klassifikation har fjernet kategori A-fistler, som nu betegnes "biokemisk lækage". Denne fisteltype er klinisk insignifikant og amylaseniveauet mindst tre gange den normale serumværdi. Grad B fistler klassificeres som drænage i mere end tre uger, som kræver endoskopisk intervention (eller extern drænage), radiografisk intervention overfor f.eks. sen blødning eller hvor patienten er klinisk inficeret men ikke har organsvigt. Grad C fistler klassificeres som fistler, der kræver reoperation, patienter med organsvigt eller død. Et højt amylaseindhold i dræn ved pancreasanastomosen synes at være den bedste prædikator for udvikling af postoperative pancreasfistler (65). Hvor længe drænet skal blive i patienten beror på et individuelt skøn, men sammenligning af drænfjernelse henholdsvis 4. og 8. postoperative døgn taler for tidlig fjernelse, idet fjernelse efter 8. døgn gav signifikant flere pancreasfistler og intraabdominale abscesser (66). Per- og postoperativ indgift af somatostatin analog (Octreotid) for at nedsætte risikoen for fistler og abscesser har været undersøgt i randomiserede serier (67), men overordnet har der ikke kunnet påvises sikker effekt af behandlingen. En Cochrane-analyse vedrørende den mulige fistelreducerende effekt af somatostatinanaloger har ikke givet noget entydigt svar, men antallet af postoperative komplikationer og indlæggelsesdage synes reduceret for de behandlede patienter (68). Generelt fastholdes, at karakteren (teksturen) af pancreasstumpen og diameteren af pancreasgangen fortsat er de vigtigste faktorer med hensyn til udviklingen af pancreasfistler. Administration af profylaktisk octreotid på baggrund af en individuel peroperativ risikovurdering, eks. blød pancreasrest og lille

ductus pancreaticus kan måske forsvares (69), men evidensen er mangelfuld. En international klassifikation af pancreasanastomosen baseret på flere af ovenstående faktorer anbefales (70). Hovedparten af fistlerne og abscesserne kan klares ved konservativ behandling ved samtidig sufficient drænage (71).

Postoperativ blødning

Postoperativ blødning kan indtræffe tidligt (<48 timer postoperativt), men kan også opstå senere end en uge postoperativt. Ved den tidlige blødning er re-operation ofte nødvendig, mens arteriografisk coiling er et attraktivt alternativ ved den sene blødning (71). Der findes ingen randomiserede studier som sammenligner laparotomi og interventionel radiologi ved postoperativ blødning efter pancreaticoduodenektomi, men en meta-analyse af ikke-randomiserede case-serier viser en trend i retning af lavere morbiditet og mortalitet ved sidstnævnte (72). Gradering af postoperativ (sen) blødning bør følge ISGPS klassifikation (64).

Diarré og diabetes

Invaliderende diaré er rapporteret (73, 74), og data antyder, at fjernelse af lymfeknuder og bindevæv ved aorta (bag pancreas) er ansvarlig for diarréen. Disse lymfeknuder fjernes rutinemæssigt i flere centre (73, 74), mens andre steder, hvor dette undlades, ikke har samme problemer med diarré (75). Hvis det pågældende område ikke er resekeret, vil man derfor overveje pancreasinsufficiens ved diarréproblemer. Risikoen for udvikling af diabetes mellitus efter pancreasresektioner er mindre end 10 %, men øges ved corpus/cauda-resektion.

Betydning af alder

Selv om ældre patienter har flere komplikationer generelt, så er alder ingen selvstændig risikofaktor for udvikling af postoperative komplikationer (71).

Neoadjuverende behandling

I takt med den stigende anvendelse af neoadjuverende behandling er det vigtigt at understrege, at forbehandling ikke fører til en øget frekvens af postoperative komplikationer eller mortalitet (76).

Patientværdier og – præferencer

Nej

Rationale

Ikke relevant

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

7. Fullcovered og ikke-covered selvekspanderende metalstent (SEMS) kan benyttes (B)

Litteratur og evidensgennemgang

For oversigt over evidensniveau for hver reference henvises til referencelisten.

Præoperativ stentaflastning af galdevejene ofte giver lindring for patientens ikterus og de ikterus-relaterede gener, samt mindsker risikoen for cholangitis og nyreinsufficiens. Den vigtigste årsag til stentning er at forhindre udvikling af ATIN som følge af tubulær nekrose ved stærkt forhøjet bilirubin (77). Et randomiseret studium har imidlertid vist, at der var signifikant flere postoperative komplikationer ved stenting mindre end en uge præoperativt (78). I samme materiale kunne man ikke påvise nogen forskel i langtidsprognosen som følge af den forsinkelse som den præoperative stentanlæggelse medførte (1 vs 5 uger) og forsinkelsen var endog associeret med en signifikant lavere postoperativ mortalitet (79). Anlæggelse af metalstent synes ikke at give problemer ved evt. efterfølgende resektion, såfremt man anlægger en kort stent og ikke over cysticusafgangen (80). Indtil videre må afgørelsen vedrørende behovet for præoperativ aflastning tages individuelt fra patient til patient.

Det er værd at bemærke, at et nyere randomiseret studium ikke fandt nogen signifikant forskel mellem fuld-covered og ikke-covered metalstents når man ønskede at aflaste patienterne forud for neoadjuverende behandling af CP (81).

Patientværdier og –præferencer

Nej

Rationale

Ikke relevant

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

8. Endoluminal stentning bør foretrækkes, da behovet for palliativ bypass kirurgi (hepatico-jejunostomi og gastro-enteroanastomose) er begrænset, (B)

Litteratur og evidensgennemgang

For oversigt over evidensniveau for hver reference henvises til referencelisten.

Overvejelserne om kirurgisk palliation afhænger af resektabilitetsudredningen. Da 65-75% af cancerne udvikles i caput- eller papilområdet er hyppigheden af ikterus høj (82-84). Ikterus udviklet ved CP er ofte refraktær over for medicinsk behandling og bør derfor aflastes. Ved kirurgisk aflastning vælges hepatico-jejunostomi, og cholecysto-jejunostomi fravælges normalt på grund af øget risiko for cancerindvækst i ductus cysticus og recidiv af icterus. Cholecysto-jejunostomi anbefales kun, hvis tumor er mere end 2-3 cm fra ductus cysticus' indmunding (85). Til aflastning anvendes ofte en Roux-slynge, da den har flere fordele, hvad angår forebyggelse af lækage og cholangitis (86). Morbiditet, mortalitet og indlæggelsesdage er generelt større ved kirurgiske teknikker end ved ikke-operative teknikker i prospektive randomiserede studier (87-89). Ulempen ved stentbehandlingen er risikoen for cholangitis med ledsagende mortalitet. De selvekspanderende metalstents reducerer risikoen for cholangitis og obstruktion. Behovet for gastro-enteroanastomose er lavt, ca. 2% (90). I et materiale omfattende patienter uden preoperative obstruktionssymptomer fra Johns Hopkins anbefales rutinemæssigt brug af aflastning (91), men endoluminal stentning har imidlertid ændret holdningen, så de fleste i dag ikke laver aflastning, men behandling og aflastning efter behov (92-95).

Patientværdier og – præferencer

Nej

Rationale

Ikke relevant

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

4. Referencer

1. Ko AH. Pancreatic Cancer and the Possibility of Long-term Survival: A Glimmer of Hope? *JAMA Oncol.* 2016 Mar;2(3):380-381. **Evidens: 2b.**
2. Yoon YS, Kim SW, Park SJ, Lee HS, Jang JY, Choi MG, et al. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Ann Surg.* 2005 Jul;242(1):92-100. **Evidens: 2b.**
3. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol.* 2003 Jan;27(1):110-120. **Evidens: 2b.**
4. Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques DP, Conlon KC, Brennan MF. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003 Jun;196(6):954-964. **Evidens: 2a.**
5. Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, Andren-Sandberg A, Fernandez-Cruz L, Henne-Bruns D, et al. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. *Dig Surg.* 1999 16(4):337-345. **Evidens: 3b.**
6. 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 Sep;156(3):591-600. **Evidens: 2a.**
7. Reddy SK, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist.* 2007 Jun;12(6):654-663. **Evidens: 3b.**
8. McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME, et al. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):246-253. **Evidens: 2c.**
9. Dresler CM, Fortner JG, McDermott K, Bajorunas DR. Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy. *Ann Surg.* 1991 Aug;214(2):131-140. **Evidens: 3b.**
10. 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 Jan;269(1):2-9. **Evidens: 1b.**
11. van Hilst J, Strating EA, de Rooij T, Daams F, Festen S, Groot Koerkamp B, et al. Costs and quality of life in a randomized trial comparing minimally invasive and open distal pancreatectomy (LEOPARD trial). *Br J Surg.* 2019 Jun;106(7):910-921. **Evidens: 1b.**
12. van Hilst J, de Rooij T, Klomp maker 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 Jan;269(1):10-17. **Evidens: 2a.**
13. Cao F, Li J, Li A, Li F. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy versus standard procedure in the treatment of left-sided pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *BMC Surg.* 2017 Jun 5;17(1):67. **Evidens: 2a.**
14. Klomp maker S, Peters NA, van Hilst J, Bassi C, Boggi U, Busch OR, et al. Outcomes and Risk Score for Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection (DP-CAR): An International Multicenter Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019 Mar;26(3):772-781. **Evidens: 2a.**
15. Klomp maker S, de Rooij T, Korteweg JJ, van Dieren S, van Lienden KP, van Gulik TM, et al. Systematic review of outcomes after distal pancreatectomy with coeliac axis resection for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016 Jul;103(8):941-949. **Evidens: 2a.**
16. Kawai M, Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. *Surg Today.* 2010 Nov;40(11):1011-1017. **Evidens: 2a.**

17. Berger AC, Howard TJ, Kennedy EP, Sauter PK, Bower-Cherry M, Dutkevitch S, et al. Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial. *J Am Coll Surg*. 2009 May;208(5):738-747; discussion 747-739. **Evidens: 1b.**
18. Batignani G, Fratini G, Zuckermann M, Bianchini E, Tonelli F. Comparison of Wirsung-jejunal duct-to-mucosa and dunking technique for pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005 Aug;4(3):450-455. **Evidens: 2b.**
19. Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2005 Apr 28;11(16):2456-2461. **Evidens: 2c.**
20. Wente MN, Shrikhande SV, Muller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2007 Feb;193(2):171-183. **Evidens: 2a.**
21. Topal B, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Roeyen G, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):655-662. **Evidens: 1b.**
22. Duffas JP, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg*. 2005 Jun;189(6):720-729. **Evidens: 1b.**
23. Grendar J, Ouellet JF, Sutherland FR, Bathe OF, Ball CG, Dixon E. In search of the best reconstructive technique after pancreaticoduodenectomy: pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy. *Can J Surg*. 2015 Jun;58(3):154-159. **Evidens: 3a.**
24. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 1995 Oct;222(4):580-588; discussion 588-592. **Evidens: 1b.**
25. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg*. 2006 Nov;10(9):1280-1290; discussion 1290. **Evidens: 1b.**
26. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng KK, Yuen WK, Yeung C, et al. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2007 Sep;246(3):425-433; discussion 433-425. **Evidens: 1b.**
27. Tani M, Kawai M, Hirono S, Ina S, Miyazawa M, Shimizu A, et al. A prospective randomized controlled trial of internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2010 Jun;199(6):759-764. **Evidens: 1b.**
28. Lee SE, Ahn YJ, Jang JY, Kim SW. Prospective randomized pilot trial comparing closed suction drainage and gravity drainage of the pancreatic duct in pancreaticojejunostomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009 16(6):837-843. **Evidens: 1b.**
29. Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2017 May;161(5):1221-1234. **Evidens: 1a.**
30. 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 Nov;268(5):731-739. **Evidens: 1b.**
31. Wang S, Shi N, You L, Dai M, Zhao Y. Minimally invasive surgical approach versus open procedure for pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e8619. **Evidens: 2a.**
32. Michalski CW, Weitz J, Buchler MW. Surgery insight: surgical management of pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007 Sep;4(9):526-535. **Evidens: 2a.**

33. Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice. *Gastroenterology*. 2005 May;128(6):1626-1641. **Evidens: 3a.**
34. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Buchler MW, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011 Dec;254(6):882-893. **Evidens: 2a.**
35. Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg*. 1977 Jul;186(1):42-50. **Evidens: 2b.**
36. Bell R, Ao BT, Ironside N, Bartlett A, Windsor JA, Pandanaboyana S. Meta-analysis and cost effective analysis of portal-superior mesenteric vein resection during pancreatoduodenectomy: Impact on margin status and survival. *Surg Oncol*. 2017 Mar;26(1):53-62. **Evidens: 2a.**
37. Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2016 Feb;103(3):179-191. **Evidens: 2a.**
38. Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delpero JR. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):726-730. **Evidens: 2b.**
39. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014 Jun;155(6):977-988. **Evidens: 2a.**
40. Glebova NO, Hicks CW, Piazza KM, Abularrage CJ, Cameron AM, Schulick RD, et al. Technical risk factors for portal vein reconstruction thrombosis in pancreatic resection. *J Vasc Surg*. 2015 Aug;62(2):424-433. **Evidens: 2b.**
41. Krepline AN, Christians KK, Duelge K, Mahmoud A, Ritch P, George B, et al. Patency rates of portal vein/superior mesenteric vein reconstruction after pancreatectomy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2014 Nov;18(11):2016-2025. **Evidens: 2b.**
42. Chandrasegaram MD, Eslick GD, Lee W, Brooke-Smith ME, Padbury R, Worthley CS, et al. Anticoagulation policy after venous resection with a pancreatectomy: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2014 Aug;16(8):691-698. **Evidens: 2a.**
43. Sanjay P, Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2012 Aug;99(8):1027-1035. **Evidens: 2a.**
44. Sabater L, Cugat E, Serrablo A, Suarez-Artacho G, Diez-Valladares L, Santoyo-Santoyo J, et al. Does the Artery-first Approach Improve the Rate of R0 Resection in Pancreatoduodenectomy?: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019 Nov;270(5):738-746. **Evidens: 1b.**
45. Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Coleman J, et al. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *J Gastrointest Surg*. 2003 Jan;7(1):1-9; discussion 9-11. **Evidens: 1b.**
46. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. 2002 Sep;236(3):355-366; discussion 366-358. **Evidens: 1b.**
47. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg*. 2005 Dec;9(9):1191-1204; discussion 1204-1196. **Evidens: 2c.**

48. Wang W, He Y, Wu L, Ye L, Yao L, Tang Z. Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. An update meta-analysis. *Pancreatology*. 2019 Dec;19(8):1074-1080. **Evidens: 2a.**
49. Hempel S, Plodeck V, Mierke F, Distler M, Aust DE, Saeger HD, et al. Para-aortic lymph node metastases in pancreatic cancer should not be considered a watershed for curative resection. *Sci Rep*. 2017 Aug 9;7(1):7688. **Evidens: 2a.**
50. Sperti C, Gruppo M, Blandamura S, Valmasoni M, Pozza G, Passuello N, et al. Para-aortic node involvement is not an independent predictor of survival after resection for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 28;23(24):4399-4406. **Evidens: 2b.**
51. Paiella S, Sandini M, Gianotti L, Butturini G, Salvia R, Bassi C. The prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016 May;42(5):616-624. **Evidens: 2a.**
52. Agalianos C, Gouvas N, Papaparaskeva K, Dervenis C. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer. Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. *HPB (Oxford)*. 2016 Aug;18(8):633-641. **Evidens: 2a.**
53. van Rijssen LB, Narwade P, van Huijgevoort NC, Tseng DS, van Santvoort HC, Molenaar IQ, et al. Prognostic value of lymph node metastases detected during surgical exploration for pancreatic or periampullary cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2016 Jul;18(7):559-566. **Evidens: 1b.**
54. Alstrup N, Burcharth F, Hauge C, Horn T. Transduodenal excision of tumours of the ampulla of Vater. *Eur J Surg*. 1996 Dec;162(12):961-967. **Evidens: 2b.**
55. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg*. 1999 May;134(5):526-532. **Evidens: 2b.**
56. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg*. 2007 Feb;94(2):145-161. **Evidens: 2a.**
57. van der Geest LG, van Rijssen LB, Molenaar IQ, de Hingh IH, Groot Koerkamp B, Busch OR, et al. Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer. *HPB (Oxford)*. 2016 Apr;18(4):317-324. **Evidens: 2a.**
58. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):8-13. **Evidens: 2a.**
59. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006 Dec;244(6):931-937; discussion 937-939. **Evidens: 2a.**
60. Welsch T, Borm M, Degrate L, Hinz U, Buchler MW, Wente MN. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *Br J Surg*. 2010 Jul;97(7):1043-1050. **Evidens: 2a.**
61. 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 Nov;142(5):761-768. **Evidens: 2a.**
62. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):20-25. **Evidens: 2a.**
63. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Geschwind JF, Mitchell SE, Venbrux AC, et al. Pancreaticoduodenectomy: role of interventional radiologists in managing patients and complications. *J Gastrointest Surg*. 2003 Feb;7(2):209-219. **Evidens: 2a.**

64. 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 Mar;161(3):584-591. **Evidens: 1a.**
65. Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, et al. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):281-287. **Evidens: 2b.**
66. Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R, et al. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg*. 2006 Jul;244(1):1-7. **Evidens: 2b.**
67. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2000 Sep;232(3):419-429. **Evidens: 1b.**
68. Koti RS, Gurusamy KS, Fusai G, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review. *HPB (Oxford)*. 2010 Apr;12(3):155-165. **Evidens: 1a.**
69. Vanounou T, Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Selective administration of prophylactic octreotide during pancreaticoduodenectomy: a clinical and cost-benefit analysis in low- and high-risk glands. *J Am Coll Surg*. 2007 Oct;205(4):546-557. **Evidens: 2a.**
70. Shukla PJ, Barreto SG, Fingerhut A, Bassi C, Buchler MW, Dervenis C, et al. Toward improving uniformity and standardization in the reporting of pancreatic anastomoses: a new classification system by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2010 Jan;147(1):144-153. **Evidens: 2a.**
71. Bottger TC, Engelmann R, Junginger T. Is age a risk factor for major pancreatic surgery? An analysis of 300 resections. *Hepatogastroenterology*. 1999 Jul-Aug;46(28):2589-2598. **Evidens: 2b.**
72. Limongelli P, Khorsandi SE, Pai M, Jackson JE, Tait P, Tierris J, et al. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2008 Oct;143(10):1001-1007; discussion 1007. **Evidens: 2a.**
73. Henne-Bruns D, Kremer B, Meyer-Pannwitt U, Vogel I, Schroder S. Partial duodenopancreatectomy with radical lymphadenectomy in patients with pancreatic and periampullary carcinomas: initial results. *Hepatogastroenterology*. 1993 Apr;40(2):145-149. **Evidens: 3a.**
74. Ishikawa O. Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology*. 1996 Mar-Apr;43(8):320-325. **Evidens: 2a.**
75. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg*. 1998 Oct;228(4):508-517. **Evidens: 1b.**
76. Verma V, Li J, Lin C. Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Systematic Review of Postoperative Morbidity, Mortality, and Complications. *Am J Clin Oncol*. 2016 Jun;39(3):302-313. **Evidens: 2a.**
77. Patel J, Walayat S, Kalva N, Palmer-Hill S, Dhillon S. Bile cast nephropathy: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 21;22(27):6328-6334. **Evidens: 3b.**
78. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):129-137. **Evidens: 2b.**

79. Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ, et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg*. 2010 Nov;252(5):840-849. **Evidens: 2b.**
80. Lawrence C, Howell DA, Conklin DE, Stefan AM, Martin RF. Delayed pancreaticoduodenectomy for cancer patients with prior ERCP-placed, nonforeshortening, self-expanding metal stents: a positive outcome. *Gastrointest Endosc*. 2006 May;63(6):804-807. **Evidens: 2b.**
81. Seo DW, Sherman S, Dua KS, Slivka A, Roy A, Costamagna G, et al. Covered and uncovered biliary metal stents provide similar relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2019 Oct;90(4):602-612.e604. **Evidens: 1b.**
82. Lillemoe KD. Palliative therapy for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998 Jan;7(1):199-216. **Evidens: 2a.**
83. Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HA, Yeo CJ, Cameron JL. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Jan;176(1):1-10. **Evidens: 3a.**
84. Singh SM, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am*. 1989 Jun;69(3):599-611. **Evidens: 3a.**
85. Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery*. 1982 Feb;91(2):123-133. **Evidens: 3a.**
86. Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer. *Curr Probl Surg*. 1999 Feb;36(2):59-152. **Evidens: 3a.**
87. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut*. 1989 Aug;30(8):1132-1135. **Evidens: 1b.**
88. Bornman PC, Harries-Jones EP, Tobias R, Van Stiegmann G, Terblanche J. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas. *Lancet*. 1986 Jan 11;1(8472):69-71. **Evidens: 1b.**
89. Dowsett JF, Vaira D, Hatfield AR, Cairns SR, Polydorou A, Frost R, et al. Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique. *Gastroenterology*. 1989 Apr;96(4):1180-1186. **Evidens: 2b.**
90. Espat NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 1999 Jun;188(6):649-655; discussion 655-647. **Evidens: 2b.**
91. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):322-328; discussion 328-330. **Evidens: 1b.**
92. Keymling M, Wagner HJ, Vakil N, Knyrim K. Relief of malignant duodenal obstruction by percutaneous insertion of a metal stent. *Gastrointest Endosc*. 1993 May-Jun;39(3):439-441. **Evidens: 2b.**
93. Lichtenstein DR, Carr-Locke DL. Endoscopic palliation for unresectable pancreatic carcinoma. *Surg Clin North Am*. 1995 Oct;75(5):969-988. **Evidens: 3a.**
94. Singer SB, Asch M. Metallic stents in the treatment of duodenal obstruction: technical issues and results. *Can Assoc Radiol J*. 2000 Apr;51(2):121-129. **Evidens: 3a.**
95. Maetani I, Ogawa S, Hoshi H, Sato M, Yoshioka H, Igarashi Y, et al. Self-expanding metal stents for palliative treatment of malignant biliary and duodenal stenoses. *Endoscopy*. 1994 Oct;26(8):701-704. **Evidens: 2b.**

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturlisten fra tidligere kliniske retningslinjer (www.gicancer.dk) er brugt som udgangspunkt for den reviderede udgave, men er suppleret med opdaterede søgninger i PubMed, Cochrane og andre relevante databaser.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået og evidensvurderet iht vedtagne guidelines (Retningslinjeseekretariatet version 2018)

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af Kirurgigruppen under DPCG.

Interessentinvolvering

Ingen

Høring og godkendelse

Tidligere retningslinjerne er gennemgået og rettet i DPCG plenum (29.03.19). Efterfølgende er der foretaget yderligere rettelser, indsat nye referencer og lavet opsætning iht Retningslinjeseekretariatets vejledning, hvorefter retningslinjerne er godkendt af Kirurgigruppen (24.09.20) og siden hen af DPCG's styregruppe (24.09.20).

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke aktuelt.

Forfattere

- Jakob Kirkegård, reservelæge, ph.d., Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital
- Carsten Palnæs Hansen, overlæge, dr.med., Kirurgisk afdeling C, Rigshospitalet
- Frank Viborg Mortensen, professor, overlæge, dr.med., Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital
- Mogens Sall, overlæge, Kirurgisk afdeling A, Aalborg Universitetshospital
- Michael Bau Mortensen, professor, overlæge, dr.med., ph.d., Kirurgisk afdeling A, Odense Universitetshospital (kapitelansvarlig)

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Resultaterne af den kirurgiske behandling med kurativt sigte monitoreres i Dansk Pancreas Cancer Database (DPCD) og publiceres i årlige databaserapporter (www.sundhed.dk, www.gicancer.dk). Der foretages løbende en faglig evaluering og kommentering af databasens resultater, og i det omfang at disse giver anledning til ændringer i de kliniske retningslinjer og anbefalinger medtages dette i næste revision af retningslinjerne.

Plan for audit og feedback

Kirurgigruppen foretager løbende screening af den tilgængelige evidens. Hvis dette giver anledning til at foretage ændringer i retningslinjerne kan dette gøres inden næste planlagte revision. Forslag til ny formulering af tekst og/eller anbefaling(er) samt relevante artikler sendes rundt til Kirurgigruppen, og efter at denne er enig skal ændringen formelt godkendes af DPCG's styregruppe.

Der planlægges en gennemgang og revision af hele retningslinjen hvert andet år. Næste gang maj 2021.

7. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.