



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Overlevelse etter pankreasreseksjoner ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN Tromsø)

En retrospektiv studie med pasienter som har gjennomgått pankreasreseksjon ved Gastrokirurgisk avdeling (UNN Tromsø) i perioden 2006-2016

Emilie Anne Heimdal

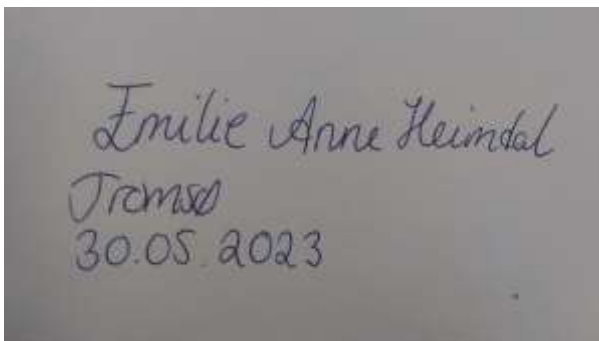
Masteroppgave i Medisin (MED-3950) v2023

Hovedveileder: Eirik Kjus Aahlin

Biveiledere: Didrik Kjørås og Arthur Revhaug

Forord

Denne oppgaven er en intern kvalitetssikringstudie som ser på overlevelse etter pankreasreseksjoner utført ved Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø i perioden 2006-2016. Masteroppgaven er et emne på 20 studiepoeng (MED-3950) på 5.studieår på medisinstudiet ved UiT-Norges arktiske universitet. På 2.året på medisinstudiet skrev jeg valgfri oppgave (VF1) om pankreascyster ved Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø. Da jeg var ferdig med denne ønsket jeg å lære mer, spesielt om overlevelse blant pasienter som får lesjoner i pankreas. Jeg tok derfor kontakt med mine tidligere veiledere for VF1, og var så heldig å få mulighet til å skrive masteroppgave under Dr. Eirik Kjus Aahlin og professor emeritus Arthur Revhaug sin veiledning. I tillegg fikk jeg en ny veileder, Dr. Didrik Kjørnås, som jeg er svært glad for ble en del av samarbeidet. De har veiledet meg via e-post og møter, og jeg kan ikke få takket de nok for den gode hjelpen, samarbeidet og støtten de har vist. Prosjektet hadde ingen finansiering. Prosjektet er godkjent av personvernombudet (PVO) ved UNN Tromsø, godkjenning er vedlagt.

A photograph of a handwritten note on a grey background. The text is written in dark ink and reads: "Emilie Anne Heimdal" on the first line, "Tromsø" on the second line, and "30.05.2023" on the third line.

Emilie Anne Heimdal, Tromsø

Innhold

Forkortelser:	6
1 Bakgrunn	7
1.1 Anatomi og fysiologi	8
1.2 Indikasjoner for pankreasreseksjon	8
1.3 Pre-operativ vurdering av resektabilitet	9
1.4 Tumormarkører og CRP/albumin-ratio	10
1.5 Klassifikasjon av lesjoner, behandling og oppfølging	10
1.5.1 Adenokarsinom	10
1.5.2 Papilletumor og koleangiokarsinom	14
1.5.3 Cyster	14
1.5.4 Neuroendokrine tumores (NET)	16
1.6 Problemstilling og formål	17
1.6.1 Endepunkt	17
2 Materiale og metode	18
2.1 Materiale	18
2.1.1 Variabler	18
2.2 Metode	18
2.2.1 Analyser og statistikk	19
3 Resultater	20
3.1 Karakteristika for hele kohorten	20
3.2 Resultater for adenokarsinom, cyste og NET	21
3.2 Overlevelse for adenokarsinom, cyste og NET	26
3.3 Cyster og langtidsoverlevelse	28
3.4 Mulige prediktorer for overlevelse	29
<i>R-status etter reseksjon av adenokarsinom - sammenheng med overlevelse</i>	29
<i>Kjemoterapi før og etter reseksjon av adenokarsinom - sammenheng med overlevelse</i>	30

<i>Vekttap før reseksjon av adenokarsinom, cyster og NET - sammenheng med overlevelse</i>	31
3.5 Karakteristika for pasienter som ikke hadde adenokarsinom, cyste eller NET	
32	
4 Diskusjon	33
<i>5-årsoverlevelse</i>	33
<i>Sekundære endepunkter</i>	33
<i>90-dagers mortalitet</i>	33
<i>Mulige prediktorer for overlevelse</i>	34
<i>Overlevelse ved cyster versus adenokarsinom og NET</i>	35
<i>Styrker, svakheter og overførbarhet</i>	36
5 Konklusjon	37
Referanser	38
PVO-godkjenning:	44
.....	46

Tabeller

Tabell 1. Pasientkarakteristika og pre-operative karakteristika for pasienter med utført pankreasreseksjon i perioden 2006-2016. Gjeldende for adenokarsinom, cyste og NET.....	21
Tabell 2. Prosedyrekarakteristika. Adenokarsinom, cyste og NET.....	22
Tabell 3. Laboratorieverdier	24
Tabell 4. Post-operative og histologiske karakteristika etter reseksjon av adenokarsinom, cyste og NET	24
Tabell 5. Overlevelse og mortalitet for adenokarsinom, cyste og NET etter reseksjon	26
Tabell 6. Overlevelse basert på cystetyper	28
Tabell 7. Prosedyrekarakteristika for pasienter operert på annen indikasjon enn adenokarsinom, cyste eller NET	32

Figurer

Figur 1. Anatomi pankreas.	8
Figur 2. Flytskjema for vurdering av behandling ved funn av lesjon på CT-scan.	9
Figur 3. Pankreatoduodenektomi/Whipple. Viser pankreas pre- og post-operativt.	12
Figur 4. Distal pankreatektomi. Viser pankreas pre- og post-operativt.	12
Figur 5. Total pankreatektomi. Viser pankreas pre- og post-operativt.	13
Figur 6. Flytskjema for inklusjon og eksklusjon av pasienter som har gjennomgått pankreasreseksjoner ved gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø i perioden 2006-2016.	20
Figur 7. Utvikling i alder i perioden 2006-2016.	21
Figur 8. Kirurgisk tilgang (åpen eller Laparaskopisk). Utvikling over tid.....	23
Figur 9. Kaplan Meier-kurve stratifisert etter post-operativ histologi; Adenokarsinom (n=162), cyste (n=39) og NET (n=27).	27
Figur 10. Overlevelse i antall måneder for cyster.	28
Figur 11. Overlevelse i antall måneder basert på R-status.	29
Figur 12. Kjemoterapi og langtidsoverlevelse.	30
Figur 13. Sammenheng mellom overlevelse i måneder og preoperativt vekttap for pasienter med adenokarsinom, cyster og NET.	31

Bakgrunn

Pankreaskirurgi er i Norge sentralisert til fem regionale sentre. Mellom 2006-2016 fikk 260 pasienter utført pankreatoduodenektomi (PD), distal halereseksjon (DPR) eller total pankreatektomi (TP) i Tromsø, det nordligste senteret i Norge. Indikasjoner for reseksjon er symptomatiske lesjoner, maligne lesjoner, eller lesjoner med malignitetspotensiale. Nasjonale og internasjonale data viser at den hyppigst forekommende maligne lesjonen som opereres er adenokarsinom med 5-årsoverlevelse rundt 22-23%. 5-årsoverlevelse er 58–63% for mucinøse cystiske neoplasmer (MCN) og 80% for intraduktalt papillært mucinøs neoplasi (IPMN). 5-årsoverlevelse er omtrent 85% for nevroendokrine tumores (NET). Nasjonale og internasjonale studier oppgir 90-dagers mortalitet for adenokarsinom rundt 7,4%, rundt 1,4% for cyster og rundt 3% for NET. Denne studien er en intern kvalitetssikringstudie for gastrokirurgisk avdeling ved UNN Tromsø, og det vil bli undersøkt om våre resultater samsvarer med nasjonale og internasjonale data. I tillegg vil det sees på flere sekundære endepunkt, blant annet cysters langtidsoverlevelse samt prognostiske faktorer for overlevelse.

Metode

Pasienter med alle typer adenokarsinom, cyster eller NET (n=228), samt pasienter med pankreatitt, traume, nekrose eller adenom (n=30) ble inkludert. Det ble samlet data fra pasienter som gjennomgikk alle former for pankreasreseksjon i perioden 2006-2016 ved gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø. Data ble satt i deskriptive tabeller. Statistiske metoder brukt i analyse av data var Kaplan-Meier metode for fremstilling av overlevelseskurver, samt t-test dersom to grupper skulle sammenlignes. P-verdi < 0,05 ble satt som nivå for statistisk signifikans.

Resultat

5-årsoverlevelse var 23% for adenokarsinom, 85% for cyster og 81% for NET. Median overlevelse var 24 måneder for adenokarsinom, 96 måneder for cyster, og 96 måneder for NET. Etter stratifisering av cyster fant vi en 5-årsoverlevelse på 100% for serøse cystiske neoplasmer, 81% for IPMN og 75% for MCN. 90-dagers mortalitet etter reseksjon for adenokarsinom var 6%, 0% for cyster og 0% for NET. Verken R-status, pre-operativt vekttap, eller kjemoterapi var statistisk signifikante prediktorer for overlevelse.

Konklusjon

Vi konkluderer med at resultater fra Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø, når det gjelder 5-årsoverlevelse og 90-dagers mortalitet etter pankreasreseksjoner for adenokarsinom, cyster og NET, er i samsvar med internasjonale og nasjonale resultater. I vårt materiale var ingen av de undersøkte prediktorene statistisk signifikant assosiert med overlevelse. Oppgaven er en intern kvalitetssikringstudie for avdelingen, og resultatene indikerer at kvaliteten på behandling før og etter reseksjon av pankreas er adekvat.

Forkortelser:

ASA: American Society of Anaesthesiologists physical status classification

CRP: C-reaktivt protein

DPR: Distal pankreasreseksjon/pankreatektomi

IPMN: Intraduktalt papillært mucinøs neoplasi

MCN: Mucinøse cystiske neoplasmer

NET: Nevroendokrin tumor pankreas

NorGast: Norsk register for gastrokirurgi

NGICG: Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe

PDAC: Pankreas duktalt adenokarsinom

PD: Pankreatoduodenektomi (Whipple)

PET: Positronemisjonstomografi

SPN: Solide pseudopapillære neoplasmer

SCN: Serøse cystiske neoplasmer

TP: Total pankreatektomi

1 Bakgrunn

Pankreaskirurgi er i Norge sentralisert til fem regionale sentre, og det utføres nasjonalt rundt 350 pankreasreseksjoner årlig. Disse fem sentrene finnes i Tromsø, Trondheim, Bergen, Stavanger og Oslo (1). 260 pasienter ble operert på Gastrokirurgisk avdeling ved UNN Tromsø mellom 2006-2016. Det ble gjort tre typer reseksjoner; Pankreatikoduodenektomi (PD), distal pankreasreseksjon (DPR) og total pankreatektomi (TP). Indikasjon for kirurgisk behandling er begrenset til symptomatiske lesjoner, maligne lesjoner eller lesjoner med malignitetspotensiale (2-3).

Det oppdages flere solide eller cystiske masser på pankreas grunnet økt bruk av bildediagnostikk. Ettersom adenokarsinom i pankreas har en relativt dårlig prognose, vil oppdagelse av en cyste eller solid masse kreve videre utredning og eventuell behandling (4). Det kan ofte være vanskelig å skille mellom benigne, maligne eller premaligne lesjoner. Det er viktig å sette riktig diagnose, da en unødvendig reseksjon av en benign lesjon kan gjøre at pasienten får livslang morbiditet som kan påvirke livskvalitet (5).

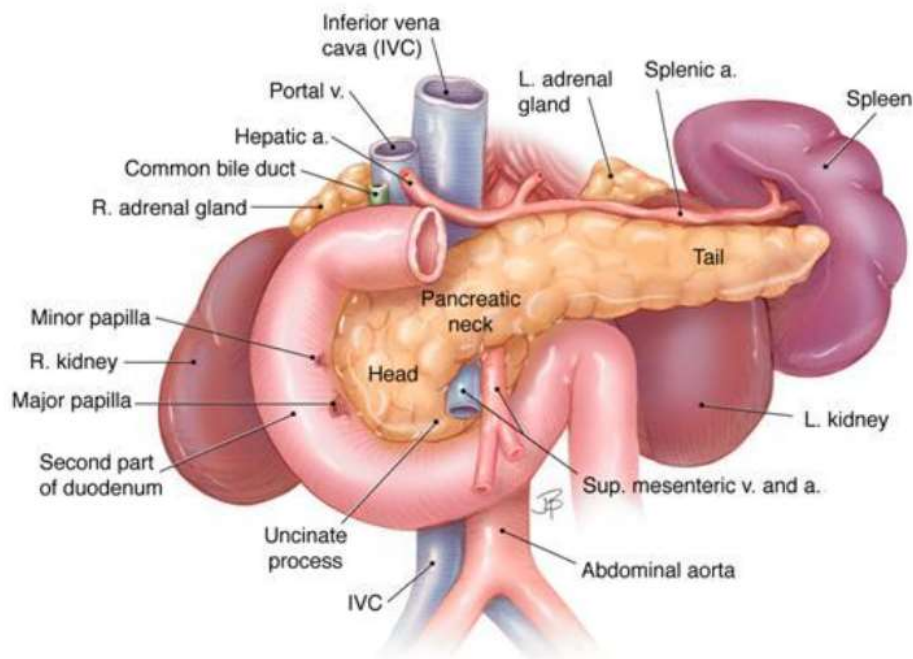
PD er standardinngrep ved lesjoner i caput pancreatis eller processus uncinatus. Internasjonalt er det en 90-dagers mortalitet på 3-7% for inngrepet (6). Omtrent 1/3 av pasientene får alvorlige komplikasjoner, og 10-15% gjennomgår en reoperasjon innen 30-dager etter hovedinngrepet. DPR benyttes for å fjerne lesjoner i corpus og cauda, og har en mortalitetsrate på under 1% (7). TP gjøres blant annet for å fjerne ulike/forskjellige cyster eller tumores som går fra caput mot corpus: Dette er et stort kirurgisk inngrep som har en 90-dagers mortalitet rundt 7% (3-4).

For å sikre tilstrekkelig kompetanse i behandlingen er pankreaskirurgi i Norge sentralisert. L. S Nymo (1) viser i sin doktorgradsavhandling fra 2021 forbedret overlevelse ved duktalt adenokarsinom i pankreas (PDAC), etter sentralisering av pankreaskirurgi i Norge.

Med dette som bakgrunn, er det viktig med god kvalitetssikring av sentrene som utfører slike reseksjoner, og denne studien er en intern kvalitetssikringstudie for gastrokirurgisk avdeling ved UNN Tromsø. Hensikten er å undersøke om resultater for overlevelse basert på etiologi samsvarer med nasjonale og internasjonale resultater.

1.1 Anatomi og fysiologi

Pankreas er en retroperitoneal kjertel i øvre abdomen, med eksokrin og endokrin funksjon. Pankreas er delt inn i caput, collum, corpus og cauda. Arterieforsyning er via truncus coeliacus og arteria mesenterica superior. De regionale lymfeknutene som drenerer pankreas er de peripankreatiske lymfeknutene, som inkluderer lymfeknutene rundt arteria hepatica, truncus coeliacus samt pylorus- og miltregionen. Pankreassekresjon tømmes gjennom en felles åpning med ductus choledochus, inn i duodenum via ampulla Vateri (8, 9, Figur 1).



Figur 1. Anatomi pankreas. (Hentet fra: <https://www.pancreapedia.org/reviews/anatomy-and-histology-of-pancreas>)

1.2 Indikasjoner for pankreasreseksjon

Indikasjoner for pankreasreseksjon er som regel enten alene, eller i kombinasjon:

- Mistenkt malignitet.
- Symptomatiske lokale tilstander (for eksempel gallegangsobstruksjon, portalvenekompresjon, trombose, eller fistel) (10).

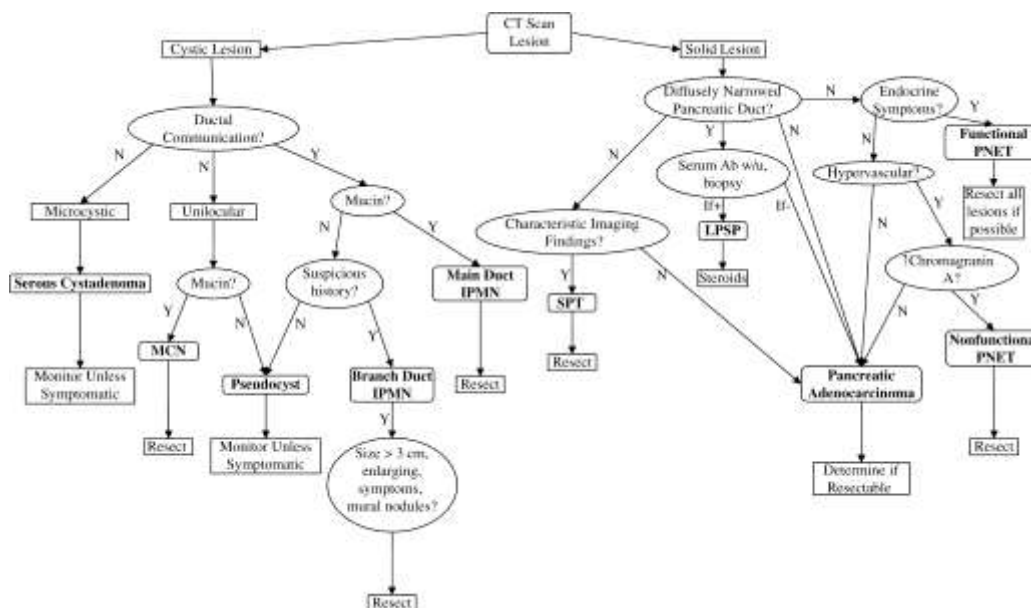
Den hyppigst forekommende maligne lesjonen i pankreas som opereres er pankreatico ductal adenokarsinom (PDAC). Adenokarsinom i pancreas forventes å bli den nest hyppigste årsaken til kreft-relaterte dødsfall innen 2030 (11). Ved distalt kolangiokarsinom,

ampullecancer, duodenalcancer, nevroendokrine tumores (NET), og premaligne og maligne cystiske pankreaslesjoner er kirurgisk behandling ofte indisert (2).

1.3 Pre-operativ vurdering av resektabilitet

Dersom en symptomatisk, premalign eller malign lesjon oppdages, må det avgjøres om kirurgisk behandling er mulig med kurativ intensjon. For å kunne avgjøre dette må lokalisasjon, størrelse, utbredelse av primærtumor samt om det foreligger metastaser kartlegges. Ved vurderingen benyttes orienterende blodprøver, anamnese/klinikk, CT thorax/abdomen/bekken og ved spesielle indikasjoner MR/EUS undersøkelser av pancreas. Foreløpig er det ingen laborietester som alene diagnostiserer pankreascancer.

Mål for undersøkelsene er tumordiagnostikk (krefttype), radiologisk TNM-klassifisering og vurdering av karaffeksjon. Dersom primærtumor anses som radikalt resektabel/operabel benyttes laparotomi/laparoskopi, og om den fortsatt er vurdert resektabel/operabel utføres reseksjon med kurativ intensjon. Dersom kurativ operasjon ikke er mulig tas det biopsi og eventuelt cytologi, og det gis palliativ behandling. Faktorer som hindrer reseksjon ved pankreaskreft er forekomst av lymfeknutemetastaser utenfor reseksjonsområdet eller invasjon i det retroperitoneale rom. Forekomst av ikke-regionale lymfeknutemetastaser er som regel et uttrykk for avansert og utbredt sykdom, og kontraindikasjon for operasjon (12-14). Figur 2 viser flytskjema for vurdering av resektabilitet ved funn av lesjon på CT-scan.



Figur 2. Flytskjema for vurdering av behandling ved funn av lesjon på CT-scan. (Hentet fra: <https://www-sciencedirect-com.mime.uit.no/science/article/pii>)

1.4 Tumormarkører og CRP/albumin-ratio

Det finnes tumormarkører som kan støtte en diagnose eller fortelle noe om prognose:

Cancer antigen 19-9 (CA 19-9) er et antigen som er representert i en glykoproteinfraksjon. CA 19-9 er ansett som en viktig blodprøve for å detektere pankreascancer (15). Men, forhøyede CA 19-9 verdier kan også forekomme ved galleveisobstruksjoner, ikterus, kronisk pankreatitt og ved kreft i galleveier eller andre lokalisasjoner i GI-trakten. I en studie av U.K Ballehaninna og R.S Chamberlain fra 2012 (16), ble det foreslått at CA 19-9 ikke var egnet for screeningtest eller for diagnostisering av pankreaskreft. Prøven kan derimot gi prognostisk informasjon, og være nyttig i forbindelse med monitorering av hvor effektiv kjemoterapi er i behandlingsforløpet (17). CA 19-9 kan også være en prognostisk faktor etter kirurgi med kurativ intensjon. Pasienter der CA 19-9 verdiene synker og normaliserer seg postoperativt lever oftest lengre sammenlignet med pasienter hvor verdiene ikke normaliserer seg (18).

Carcinoembryonic antigen (CEA) produseres i de fleste kjertlene i kroppen, mest i tarmtractus, men også i pancreas. Analysen har verdi ved behandlingskontroll i forbindelse med maligne svulster, eventuelt ved residivkontroll. Produksjonen øker først og fremst ved maligne svulster i gastrointestinaltraktus og må sammenholdes med klinikk. CEA er en av de mest brukte tumormarkørene og øker i 30%-60% av alle pasienter med pankreascancer (18, 19-20).

CRP/albumin-ratio er foreslått som en sterk og nyttig indikator for prognose i avansert pankreascancer. Både baseline og postkjemoterapi CRP/albumin-verdier kan benyttes som mulig prediktorer for overlevelse, samt for å monitorere effektiviteten av kjemoterapi (21).

1.5 Klassifikasjon av lesjoner, behandling og oppfølging

1.5.1 Adenokarsinom

Tumores som utgår fra de eksokrine kjertelcellene i pankreas kalles pancreatico ductal adenocarcinoma (PDAC), og utgjør majoriteten av pankreasvulstene (omtrent 95%). Subtyper av adenokarsinom i pankreas er adenoskvamøst karsinom, kolloid/mucinøst karsinom, uddifferensiert/anaplastisk karsinom, signetringcelle karsinom, medullært karsinom og hepatoid karsinom (11).

Omtrent 60% av adenokarsinomene utgår fra caput, og 80% av pasientene debuterer med regional spredning eller metastase til andre organer. Metastatiske spredningsveier fra pankreas er som regel til lever, peritonealhulen og lunger. Metastase til hjernen er svært

sjeldent, og mange pasienter dør av primærlesjon før utvikling av nevrologiske symptomer (22). Symptomene avhenger av hvor i pankreas tumor sitter. Tumores i caput har ikterus og vekttap som klassiske symptomer. Dersom tumoren sitter i corpus eller cauda er symptomene ofte vage. En kan også se anoreksi, vekttap og ryggmerter (8, 23).

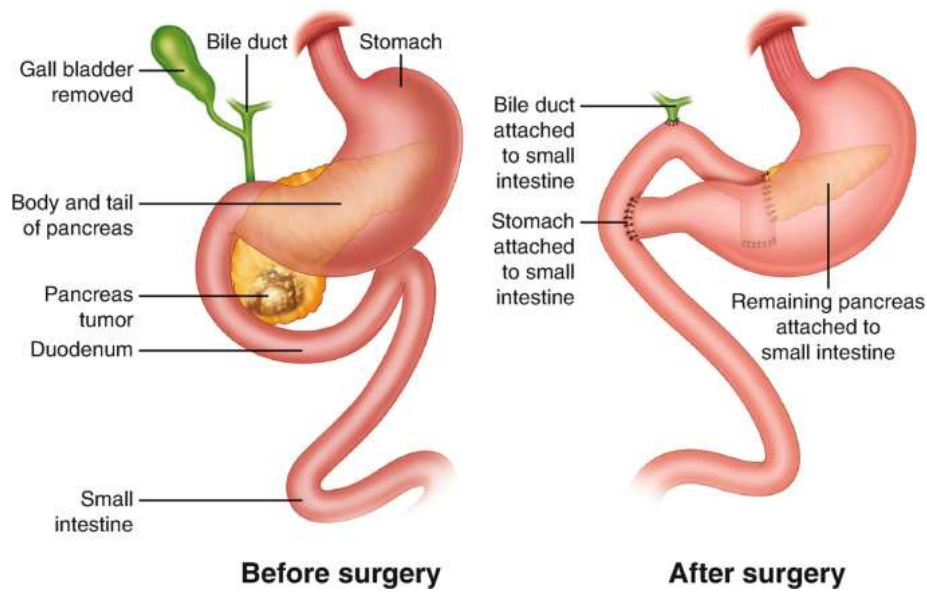
Norsk register for gastroenterologisk kirurgi (NoRGast) viser at 5-årsoverlevelse i perioden 2014-2018 blant pasienter med adenokarsinom i pankreas, som har gjennomgått reseksjon var 22% (24). En internasjonal studie av J. Li, Y. Li, C. Chen et al (25) fra 2022 konkluderer med en 5-årsoverlevelse for adenokarsinom på 23,5% i perioden 2002-2016. 90-dagers mortalitet etter reseksjon ligger rundt 7% (26-27).

Kirurgi ved adenokarsinom

På grunn av at adenokarsinom ofte oppdages sent, samt har aggressiv tumorbiologi, er det forbundet med dårlig prognose. Reseksjon av tumor er eneste mulighet for kurasjon ved adenokarsinom. Det viktigste prinsippet er å oppnå R0-status. Vurdering av reseksjonsrand utføres post-operativt. Etter det kirurgiske inngrepet sendes operasjonspreparatet til patologer som undersøker om det er tilstedeværelse av residualtumor. For å vurdere reseksjonsrand etter kirurgi benyttes R-stadium. R-status beskriver dermed tumorstatus etter kirurgi. Avstand ≥ 1 mm angis som mikroskopisk fritt (R0) (5, 28).

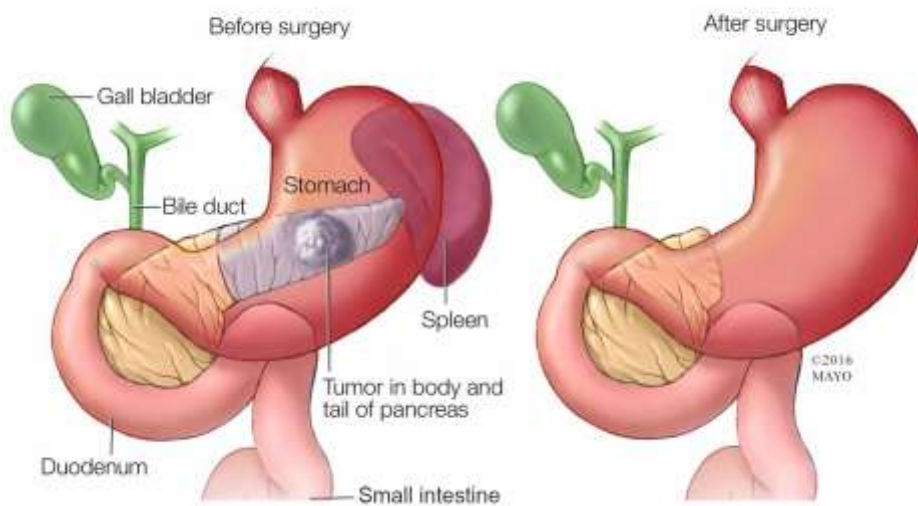
Det er to typer PD som kan utføres; den ene er en klassisk Whipples operasjon (10, figur 3), og den andre er pylorusbevarende PD. Ved Whipples operasjon fjernes caput, duodenum, den distale del av ventrikkelen, galleblære og en del av ductus choledochus. Ved pylorusbevarende PD bevares hele ventrikkelen (29, 30).

PD kan utføres med klassisk åpen eller laparoskopisk kirurgi. Det er assosiert kortere sykehusinnleggelse, mindre blodtap og bedre lymfeknutedisseksjon med laparoskopisk tilgang (30-31). For tumores i caput og cauda er DPR (32, figur 4) med splenektomi og lymfadenektomi vanligst. Dersom tumor finnes i senter av pancreas kan TP (33-34, figur 5) med splenektomi utføres.

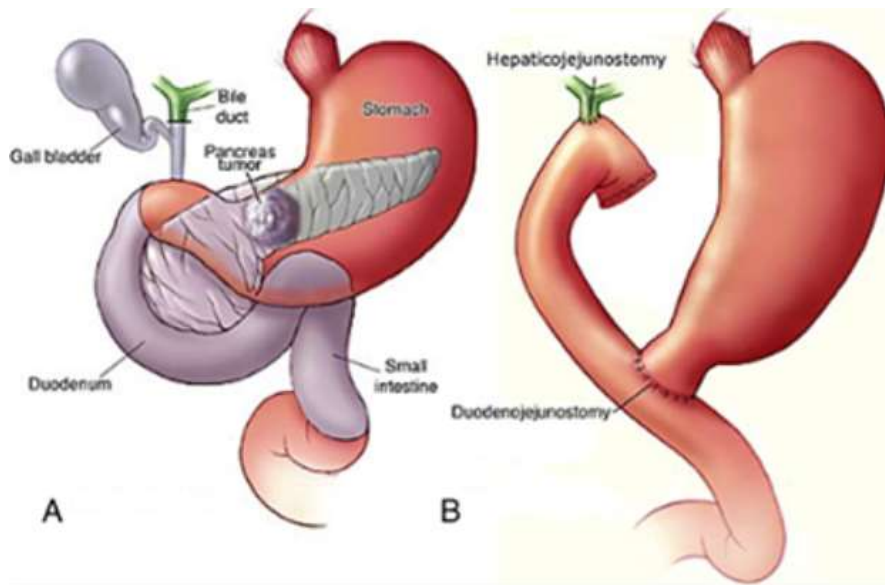


Figur 3. Pankreatoduodenektomi/Whipple. Viser pankreas pre- og post-operativt. (Hentet https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-41350-7_28)

Distal pancreatectomy



Figur 4. Distal pancreatektomi. Viser pankreas pre- og post-operativt. (Hentet fra: <https://www.gbmc-jo.com/en/distal-pancreatectomy/>)



Figur 5. Total pancreatektomi. Viser pankreas pre- og post-operativt. (Fra: <https://generalsurgery.co.za/procedures/total-pancreatectomy/>)

Mulige prognostiske faktorer ved adenokarsinom

Internasjonale studier viser at pasienter som gjennomgår kirurgi for lokalisert ikke-metastatisk adenokarsinom i pankreas har en median overlevelse på 12-20 måneder (35). I den nylige Prodigie-studien (36) rapporteres det 35% 5-årsoverlevelse etter PD for adenokarsinom, som for få år siden var utenkelig. Overlevelse avhenger av sykdommens omfang og flere prognostiske faktorer. Reseksjon med makroskopisk ufri rand (R2) under PD ansees som den viktigste faktoren for kortere levetid (37). Lymfeknutemetastaser og tumorstørrelse er også viktige prognostiske faktorer. I en studie av M. Nishikawa, J. Yamamoto, T. Einama et al fra 2022 (38) ble det konkludert med at et vekttap over $\geq 1.34\%$ per måned var en prediktor for kortere overlevelse hos pasienter med adenokarsinom.

Neoadjuvant og adjuvant kjemoterapi

Selv etter komplett reseksjon (R0) kan det være kreftceller igjen i kroppen grunnet disseminert sykdom, uten at dette synes på supplerende undersøkelser. Adjuvant kjemoterapi kan dermed benyttes for å angripe de resterende kreftcellene og redusere risikoen for tilbakefall. Adjuvant kjemoterapi er standardtilbud til alle under 75 år som er operert for adenokarsinom i pankreas, uavhengig av om det foreligger lymfeknutemetastaser (12). 5-FU/leucovorin eller Gemcitabin-basert adjuvant behandling bør påbegynnes innen 8 uker fra

operasjonstidspunkt, og behandling varer i 6 måneder. 69%-75% av pasientene har likevel tilbakefall ila 2 år (12, 39-40).

Det har blitt utført flere studier for å undersøke om neoadjuvant behandling for adenokarsinom bedrer prognosen. De fleste er kohort-studier som har involvert enten Gemcitabin eller 5-Fluorouracil, med eller uten stråling (39, 40). De siste årene har Norwegian Gastrointestinal Cancer Group for Hepato-Pancreato-Biliary cancer (NGICG-HPB) undersøkt effekten av neoadjuvant kjemoterapi sammenlignet med standardbehandling (kirurgi + adjuvant kjemoterapi) for resektabel pankreascancer i pankreashodet for å minske 1-års mortalitet i opererte pasienter fra 2017-2021, og studien kalles NorPact-1 (41). Denne studien ble presentert på ASCO i 2023 og data derfra viser ingen prognostisk gevinst av neoadjuvant behandling. Samme gruppe har også designet NorPact-2, som har som hensikt å undersøke effekten av nye cytotoksiske regimer på resektabilitet og overlevelse i pasienter med borderline, resektabel og lokalavansert pankreaskreft som har innvekst i blodårer i perioden 2018-2023 (42).

1.5.2 Papilletumor og koleangiokarsinom

Bukspytt og galle har et felles munningssted i duodenum, papilla Vateri. Ductus choledochus går gjennom caput og forenes med ductus pancreatis før den munnner ut i duodenum (23, 43). Koleangiokarsinom og papilletumores er krefttyper som kan oppstå i dette området. Kreft i galleveier, duodenum og papilla Vateri, med til sammen rundt 600 tilfeller i Norge hvert år, arter seg klinisk likt som kreft i caput pancreas. Slike pasienter har behov for samme utredning og behandling som adenokarsinom (45-47).

1.5.3 Cyster

Pankreascyster er væskefylte hulrom i pankreas. Cystiske lesjoner kan være benigne, premaligne eller maligne. De kan være neoplastiske eller være et resultat av tidligere gjennomgått pankreatitt. Pankreascyster kan gi symptomer som magesmerte, ryggsmerte, vekttap, ikterus, steatorrhea eller en palpabel oppfylling i abdomen. Ofte har pasienten også en historikk med pankreatitt (48).

Pankreascyster er ofte et tilfeldig funn ved utredning av symptomer eller tilstander som ikke er relatert til pankreas. Økende bruk av bildediagnostikk avdekker flere lesjoner. Vurdering av alder, komorbiditet, lesjonens størrelse og karakteristikk, vekst samt

pasientens eget ønske om behandling er faktorer som må vurderes før det tilbys kirurgisk behandling (49).

Pankreascyster kan deles inn i 5 grupper; pseudocyste, serøst cystisk neoplasme (SCN), mucinøs cystisk neoplasme (MCN), intraduktal papillær mucinøs neoplasi (IPMN) og solid pseudopapillært neoplasme (SPN) (50). MCN, IPMN og SPN har malignitetspotensiale. Noen benigne cyster krever kirurgi selv om de er asymptomatiske. Hvis det er liten mistanke om at pankreaslesjonen er malign, vil man gjerne utføre en miltbevarende distal reseksjon ved lokalisering i corpus/cauda (39, 51).

MCN er den hyppigst forekommende cysten i pankreas, og står for omtrent 45-50% av pankreascystene internasjonalt. MCN kan være benign, borderline og malign. MCN forekommer hyppigst hos kvinner, og kan ha sparsomme symptomer som magesmerter eller en palpabel oppfylling. Grunnet deres malignitetspotensiale er reseksjon anbefalt for alle MCN. Inngrepet som er mest brukt er DPR med splenektomi, og dersom lesjon sitter i caput gjøres PD. MCN har 5-årsoverlevelse rundt 58–62,5% (51-53).

IPMN anses som en premalign lesjon. De kan variere fra dysplasi til karsinom. IPMN er forbundet med langsom vekst og metastasering. Det er rapportert flest menn med IPMN, og symptomer kan være abdominalsmerter eller pankreatitt. IPMN finnes som regel i caput, men kan forekomme flere steder. IPMN krever reseksjon, og PD er det foretrukne inngrepet. Dersom IPMN involverer hele pankreas, er TP eneste kurative inngrep som kan utføres. 5-årsoverlevelse ligger rundt 80% for lesjoner som ikke er blitt maligne. For IPMN der invasive karsinom foreligger ved reseksjon, vil opp til 40% komme tilbake innen 12 måneder, og den rapporterte assosierte 5-årsoverlevelsen er 36% (51-53).

SPN er vurdert som lavgradige maligne neoplasier, og er assosiert med god prognose, der 5-årsoverlevelse er 71,1%-97% (49). Det er flest kvinner som får SPN, og lesjonen er som regel lokalisert i corpus eller cauda. Symptomer kan være svake abdominalsmerter eller en palpabel oppfylling. Dersom disse cystene er symptomgivende eller mistenkes å inneholde høygradig dysplasi eller invasiv cancer er enten PD eller DPR behandlingsalternativer (48, 53). En studie av J. Scand fra 2019 (54) viste at av 322 pasienter som gjennomgikk reseksjon for pankreascyster, døde 5 pasienter (1,4%) etter 90 dager.

Kontrollopplegg for cyster etter kirurgi

Pasienter operert for SCN og MCN med benign histologi trenger ikke oppfølging. Pasienter operert for MCN eller IPMN med malign histologi anbefales adjuvant kjemoterapi og samme

oppfølging som pasienter operert for adenokasinom (47, 50, 55). Dersom pasienten har hatt hovedgangs-IPMN eller sidegangs-IPMN med høygradig dysplasi bør det gjennomføres MR hver 6.mnd i 2 år, deretter årlig. Kontrollene avsluttes dersom alder/komorbiditet gjør at pasient ikke er aktuell for kirurgisk behandling. Årlig oppfølging med MR abdomen i 10 år anbefales. Etter 5 års oppfølging bør det gjennomføres en ny vurdering av alder/komorbiditet, og om cysten utvikler malignitetskarakteristika. For pasienter over 75 år bør videre kontroller bare utføres etter individuell vurdering basert på komorbiditet, forventet levetid, klinisk vurdering og samtale med pasient (50, 56).

1.5.4 Neuroendokrine tumores (NET)

Tumores som utgår fra den endokrine delen av pankreas som frigjør hormoner til sirkulasjonsløpet kalles neuroendokrine tumores (NET). I løpet av de siste 20 årene har forekomsten av NET i Norge økt med ca. 30%. Årlig diagnostiseres ca. 550 NET, og kan være av typen insulinom, somatostatinom og glukagonom. Utredning innebærer ofte positronemisjonstomografi (PET) (57-59).

90-dagers mortalitet etter reseksjon for NET ligger rundt 3% (60). Pasienter som gjennomgår kirurgisk reseksjon for NET har en gjennomsnittlig fem-årsoverlevelse på omtrent 85%, betydelig bedre enn pasienter med adenokarsinom (58, 60). Symptomer kan være lik symptomer fra adenokarsinom og cyster, men de høyt differensierte svulstene kan produsere symptomgivende hormoner. Da kan man få symptomer som diaré og rødme. De lavt differensierte lesjonene produserer sjeldent symptomgivende hormoner (57-58).

Mellom 60-80% av pasientene med NET har økte kromogranin A-verdier (CgA). Høye verdier gjenspeiler tumorbyrde og er forbundet med dårligere prognose. Måling kan være nyttig i diagnostikk, vurdering av behandlingseffekt, og ved påvisning av residiv (62-63). CgA er et glykoprotein som er lokalisert i de sekretoriske granula i neuroendokrine celler. CgA deltar i danningen og stabiliseringen av sekretoriske granula. Videre er CgA prohormon for biologisk aktive peptider som synes å delta i reguleringen av andre hormoner. CgA finnes normalt i blod i lave mengder. Hos pasienter med neuroendokrine pankreassvulster som ikke er hormonproduserende, finnes forhøyede CgA-nivåer hos nærmere 100%. CgA ser ut til å være en prognostisk markør for disse lesjonene (63-64).

Forekomst av NET og cyster økt de siste årene, og de er ofte tilfeldige funn ved utredning av ulike symptomer eller sykdommer (51). For lokalisert sykdom anbefales kirurgi,

men man kan operere på metastatisk sykdom for å redusere tumordybde. Ingen adjuvant kjemoterapi har vist å forbedre overlevelse etter kirurgi for NET (65).

1.6 Problemstilling og formål

Ettersom pankreaskirurgi innebærer høy risiko for morbiditet og mortalitet, og at behandlingen i Norge er sentralisert, er det viktig at resultatene for overlevelse og komplikasjoner ved Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø, er sammenlignbare med de som rapporteres nasjonalt og internasjonalt.

Hypotese: Ved Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø, er overlevelse etter reseksjon av pankreas sammenlignbart med nasjonale og internasjonale data.

1.6.1 Endepunkt

- Det primære endepunktet i denne oppgaven er 5-årsoverlevelse etter pankreasreseksjoner i perioden 2006-2016, ved Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø. Vi vil se på prosentandelen som er i live fem år etter kirurgi, samt undersøke median overlevelse i måneder for adenokarsinom, cyster og NET.
- Det er tre sekundære endepunkter i oppgaven:
 - 90-dagers post-operativ mortalitet ved Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø.
 - Mulige prognostiske faktorer: Reseksjonsrand og kjemoterapi som mulige prognostiske faktorer i forbindelse med overlevelse for pasientene som hadde adenokarsinom. Dette vil undersøkes da adenokarsinom forventes å bli den nest hyppigste årsaken til kreft-relaterte dødsfall innen 2030. Pre-operativt vekttap som mulig prognostisk faktor i forbindelse med overlevelse for pasientene som hadde adenokarsinom, cyster og NET.
 - Langtidsoverlevelse for pasienter operert for cyster sammenliknet med de som er operert for adenokarsinom eller NET, og langtidsoverlevelse hos pasienter med de ulike cystetyperne sammenliknet med internasjonale data. Som nevnt innledningsvis oppdages ofte cyster tilfeldig i bildediagnostikk, og kliniske utfordringer foreligger ofte i å finne den riktige pre-operative diagnosen og risiko for malignitet.

2 Materiale og metode

2.1 Materiale

Studien er en retrospektiv registerbasert kohortstudie basert på alle pasienter som gjennomgikk enhver form for pankreasreseksjon, uavhengig av indikasjon ved Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø i perioden 2006-2016. Demografiske, kliniske karakteristikk og pre-/peri-/post-operative variabler ble undersøkt i forbindelse med 5-årsoverlevelse og 90-dagers mortalitet, og ble hentet ut fra UNNs elektronisk pasientjournal. Dokumenter i journalen som ble gjennomgått var: legenotater, operasjonsbeskrivelser, innkomstjournaler, analysesvar, histologisvar og epikriser i den aktuelle tidsperioden. Pasienter ble ekskludert dersom indikasjon eller post-operativ histologi ikke var adenokarsinom, cyste eller NET, eller kunne klassifiseres som pankreatitt, traume, nekrose eller adenom.

2.1.1 Variabler

Pasientkarakteristika som ble hentet ut av journalene i DIPS var: Alder, kjønn, operasjonsdato og alder ved operasjon. Variabler fra preoperativt forløp inkluderer preoperativ indikasjon, ASA-klassifikasjon, preoperativt vekttap, cTNM og neoadjuvant kjemoterapi. Laborativeverdier som ble registrert var: CEA, CA 19-9, CGA, CRP-verdi, albumin-verdi. Prosedyredata som ble hentet ut var: Operasjonstype, tilgang (laparoskopisk/åpen), vene- eller arterieaaffeksjon. Variabler fra post-operativt forløp inkluderer: død innen 90 dager, alder ved død, overlevelse i antall år, overlevelse i antall måneder, adjuvant kjemoterapi og post-operative komplikasjoner. Variabler hentet fra histologibeskrivelse: Type svulst, pTNM og R-status.

2.2 Metode

Det ble sendt søknad 08.12.2022 til personvernombudet (PVO) ved UNN Tromsø, og prosjektet er godkjent. Prosjektnummer er 03086. Follow-up data ble samlet inn fra Helse Nord. Studien er et studentprosjekt hvor Universitetssykehuset Nord- Norge HF er dataansvarlig, og prosjektet er ikke samtykkebasert. Behandlingen av personopplysningene er regulert av § 6 i Helseregisterloven, jf. Pasientjournalloven § 6, og hjemlet etter Helsepersonelloven § 26, §29 og Helseforskningsloven §7. Manglende samtykke ble begrunnet med at det skulle innhentes begrensede opplysninger fra pasientenes journal.

Data ble samlet inn fra EPJ via DIPS. Pasienter ble identifisert fra en liste av pasienter som gjennomgikk operasjon med prosedyrekode JLC30 (Whipple), JLC40 (total pankreatektomi) og JLC10 (distal pankreatektomi). Pasientlisten med identifikasjon var lagret på en forskningsdata på sykehuset, og bare anonymiserte data ble benyttet videre. Variabler ble samlet inn og registrert i Excel ila vår 2023. Dataarket ble så eksportert og analysert i IBM SPSS Statistics 29.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) ila vår 2023.

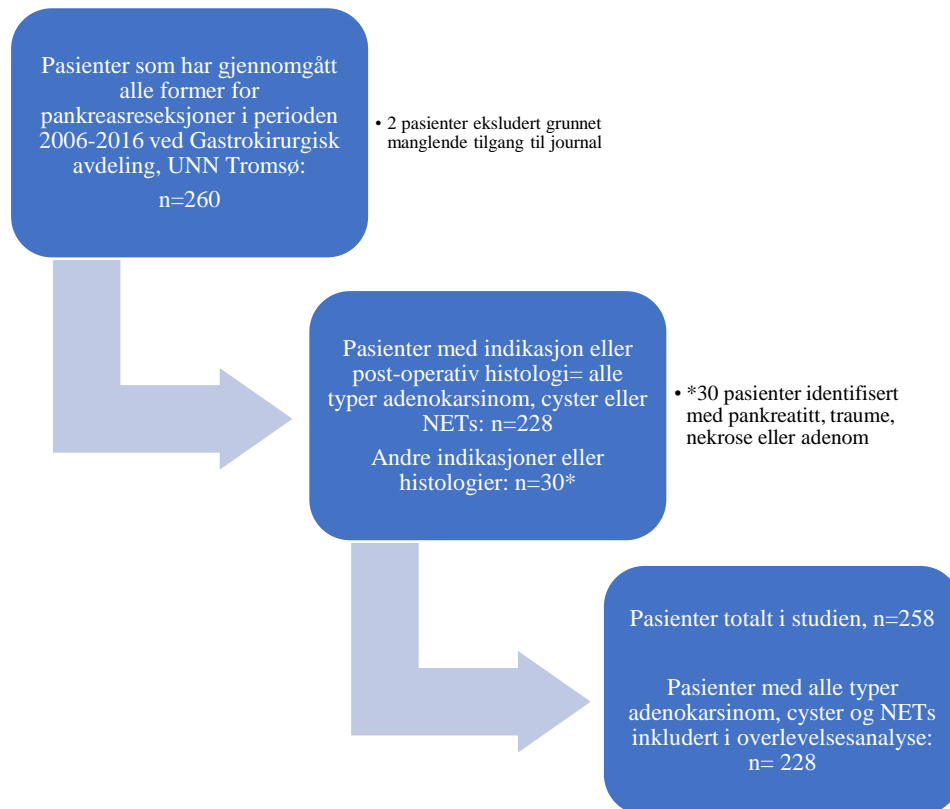
2.2.1 Analyser og statistikk

Etter innsamling ble data behandlet i IBM SPSS Statistics 29.0 med kategorisering, utforming av nye variabler og statistiske analyser. Det ble utført deskriptiv analyse. Ved fremstilling av resultater ble median med interkvartilbredde benyttet for ikke-normalfordelte data, og gjennomsnitt \pm SD benyttet for normalfordelte data. Normalfordeling av data ble vurdert ved Kolmogorov-Smirnov test. Overlevelseskurver ble laget med Kaplan Meier-metode. Forskjeller mellom to grupper ble testet ved T-test. P-verdi $< 0,05$ ble satt som nivå for statistisk signifikans.

3 Resultater

3.1 Karakteristika for hele kohorten

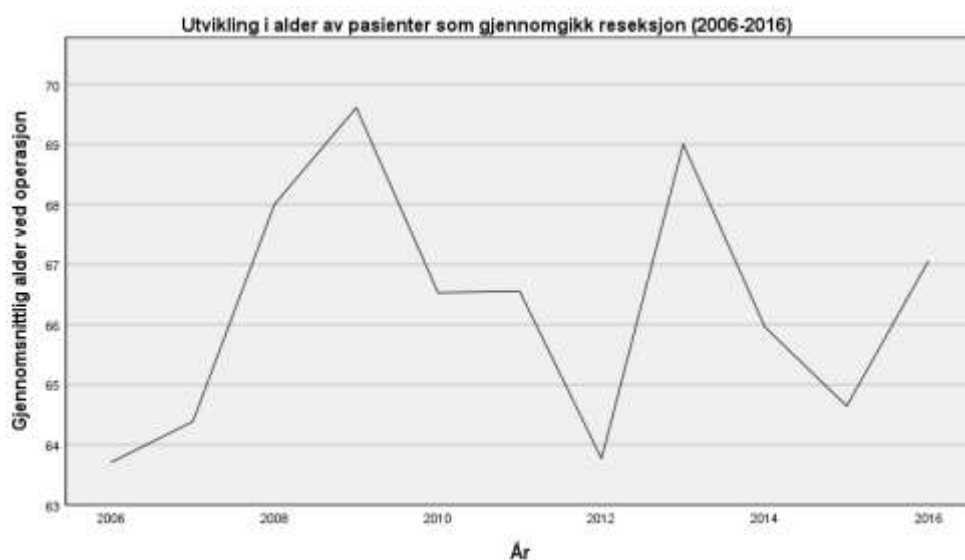
I perioden 2006-2016 ble det utført totalt 260 pankreasreseksjoner ved UNN Tromsø. 258 pasienter ble inkludert i studien, og to pasienter ekskludert grunnet manglende tilgang til journal. 228 pasienter hadde adenokarsinom, cyster eller NET. 30 pasienter hadde pankreatitt, traume, nekrose eller adenom (figur 6).



Figur 6. Flytskjema for inklusjon og eksklusjon av pasienter som har gjennomgått pankreasreseksjoner ved gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø i perioden 2006-2016.

De 258 pasientene tilhørte enten Nordland, Troms og Finnmark, og ble operert ved gastrokirurgisk avdeling UNN Tromsø i perioden 2006-2016. 115 av reseksjonene var utført på pasienter fra Nordland, 76 reseksjoner på pasienter fra Troms, og 67 reseksjoner på pasienter fra Finnmark.

Figur 7 viser utvikling i alder ved operasjonstidspunkt fra 2006, og fram til 2016. Pasientene hadde en median alder på 66 år ved operasjonstidspunkt.



Figur 7. Utvikling i alder i perioden 2006-2016.

3.2 Resultater for adenokarsinom, cyste og NET

Tabell 1. Pasientkaraktistika og pre-operative karakteristika for pasienter med utført pankreasreseksjon i perioden 2006-2016. Gjeldende for adenokarsinom, cyste og NET.

	Adenokarsinom	Cyste	NET
Antall	n=162 (71%)	n=39 (17%)	n=27 (12%)
Alder ved operasjon, median (IQR)	67 (60-76)	68 (58-73)	63 (52-72)
Kjønn			
Menn	n= 93 (56%)	n=14 (36%)	n=15 (56%)
Kvinne	n=69 (43%)	n=25 (64%)	n=12 (44%)
Neoadjuvant kjemoterapi	n=4 (2%)	n=0	n=0
ASA-klassifisering			
1-2	n=71 (44%)	n=25 (64%)	n=14 (52%)
3-4	n=63 (39%)	n=5 (13%)	n=9 (33%)
5	n=0	n=0	n=0

Normalfordelte data vises som gjennomsnitt \pm SD eller n (%), ikke-normalfordelte data vises som median (IQR).

Journalopplysninger om ASA-klassifisering manglet på en del pasienter.

Tabell 1 viser karakteristika for pasientene som hadde adenokarsinom, cyste eller NET. Gjennomsnittsalder ved operasjonstidspunkt for adenokarsinom, cyste, og NET var hhv. 67 år, 68 år og 63 år. Fire pasientene (2%) med adenokarsinom fikk neoadjuvant kjemoterapi. Det var tilnærmet like mange med ASA 1-2 blant pasientene med adenokarsinom som ASA 3-4.

Tabell 2. Prosedyrekaraktistika. Adenokarsinom, cyste og NET.

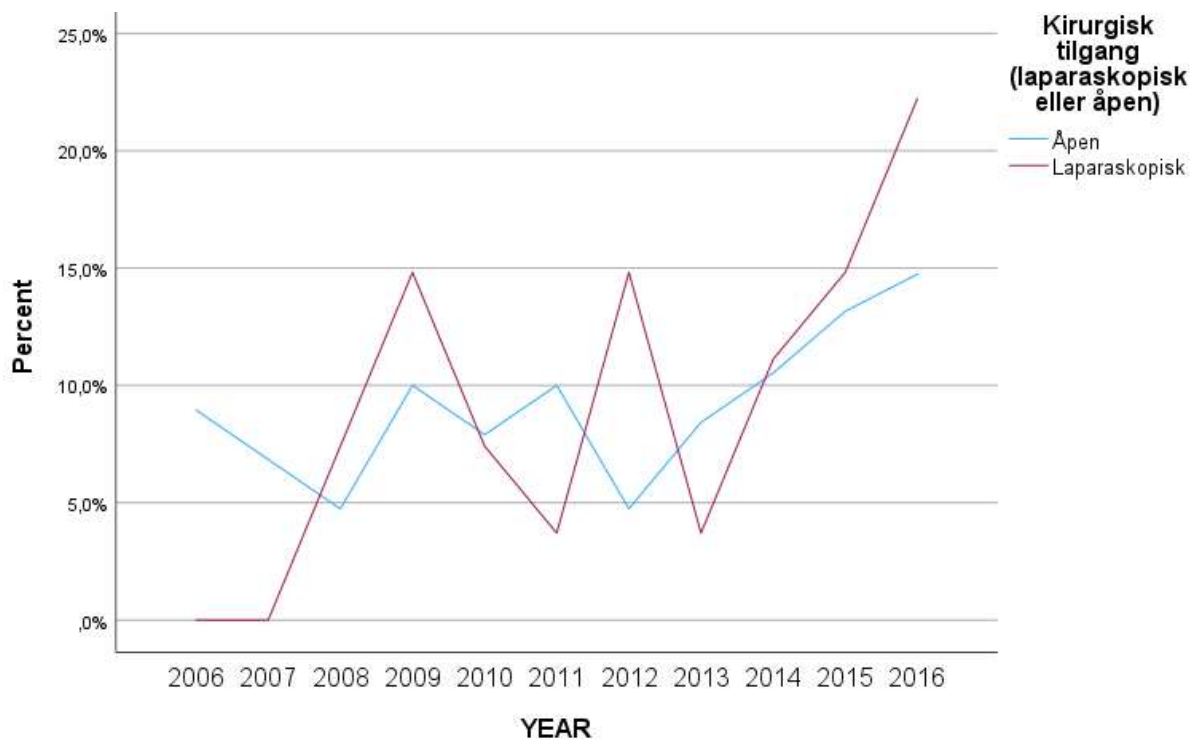
	Adenokarsinom	Cyste	NET
Antall	n=162 (71%)	n=39 (17%)	n=27 (12%)
Type operasjon			
PD	n=126 (78%)	n=22 (56%)	n=10 (37%)
DPR	n=29 (18%)	n=13 (33%)	n=16 (59%)
TP	n=3 (2%)	n=0	n=1 (4%)
Tilgang			
Åpen	n=150 (91%)	n=29 (74%)	n=16 (59%)
Laparoskopisk	n=11 (7%)	n=6 (15%)	n=11 (41%)
Vaskulær affeksjon			
Vene	n=11 (7%)	n=2 (5%)	n=1 (4%)
Arterie	n=5 (3%)	n=0	n=0
Vene og arterie	n=8 (5%)	n=0	n=0
Ingen affeksjon	n=132 (81%)	n=34 (87%)	n=24 (89%)

Normalfordelte data vises som n (%). PD, pankreatduodenektomi; DPR, distal pankreasreseksjon; TP, total pankreasreseksjon.

Tabell 2 viser prosedyrekaraktistika for reseksjon av adenokarsinom, cyste og NET. Alle PD og TP ble gjort via åpen tilgang. Andelen pasienter som hadde adenokarsinom og cyster

fikk utført flest PD. Pasientene med NET fikk utført flest DPR. Vaskulær affeksjon forekom hovedsakelig hos pasienter med adenokarsinom og samlet sett var dette få pasienter.

Figur 8 viser hvordan kirurgisk tilgang har utviklet seg i perioden 2006-2016. Vi ser at det var flest laparoskopiske reseksjoner i 2016. Figuren må sees i sammenheng med antall tumores operert med tanke på lokalisasjon over tid, for eksempel hvis det er mange PD et år blir laparoskopitallet lavt. Vi ser at det ikke er spesielt stor forskjell i forholdet mellom åpen kirurgi og laparaskopi per år, men samlet en kraftig økning i bruk av laparaskopi fra 2006 til 2016.



Figur 8. Kirurgisk tilgang (åpen eller Laparaskopisk). Utvikling over tid.

Tabell 3. Laboratorieverdier

	Adenokarsinom	Cyste	NET
CRP/albumin-ratio post-op.	4,7 (2,5-7,3)	3,7 (2,4-5,7)	4,6 (2,5-8)
Albumin post-op.	26,4 (23,8-30,3)	30,1 (27,2-31,9)	26,5 (25-33)
CA19-9 pre-op.	2878 ± 3350,7	39,3 ± 92,9	8,5 ± 14,8
CEA pre-op.	2,2 (0-4,9)	1 (0-2,8)	0,9 (0-2,4)
CgA pre-op.	1,5 ± 5,7	1,4 ± 2,7	6,4 ± 19,2

Albumin oppgis i mg/L, CA 19-9 oppgis i IU/L, CEA oppgis i µg/L og CgA oppgis i nmol/L. Normalfordelte data vises som gjennomsnitt ±SD eller n (%), ikke-normalfordelte data vises som median + IQR.

Tabell 3 viser laboratorieverdier. CA19-9, CEA og CgA ble målt pre-operativt. CRP/albumin-ratio ble regnet ut basert på post-operative verdier.

Tabell 4. Post-operative og histologiske karakteristika etter reseksjon av adenokarsinom, cyste og NET

	Adenokarsinom	Cyste	NET
Clavien-Dindo (post-operative komplikasjoner)			
Grad I	n=20 (12%)	n=2 (5%)	n=1 (4%)
Grad II	n=7 (4%)	n=2 (5%)	n=0
Grad III	n=25 (15%)	n=4 (10%)	n=5 (19%)
Grad IV	n=10 (6%)	n=0	n=0
Grad V	n=4 (2%)	n=1 (2,5%)	n=1 (4%)
Ingen	n=92 (57%)	n=26 (67%)	n=18 (67%)

Reseksjonsrand			
R0	n=106 (65%)	n=30 (77%)	n=18 (67%)
R1	n=29 (18%)	n=0	n=3 (11%)
R2	n=3 (2%)	n=0	n=0
Ikke beskrevet	n=19 (12%)	n=5 (13%)	n=4 (15%)
TNM-stadium			
Tis	n=2 (1%)	-	n=0
T1	n=11 (7%)	-	n=3 (11%)
T2	n=54 (33%)	-	n=8 (30%)
T3	n=63 (39%)	-	n=4 (15%)
T4	n=7 (4%)	-	n=3 (11%)
NX	n=4 (2%)	-	n=0
N0	n=59 (36%)	-	n=10 (37%)
N1	n=64 (40%)	-	n=7 (26%)
N2	n=6 (4%)	-	n=0
Fjernmetastase	n=4 (2%)	-	n=2 (7%)
Kjemoterapi			
Adjuvant	n=85 (52%)	n=0	n=3 (11%)
Neoadjuvant og adjuvant	n=3 (2%)	n=0	n=0
Ingen kjemoterapi	n=66 (40%)	n=0	n=0

Normalfordelte data vises som n (%). Clavien-Dindo er basert på offisielle klassifikasjoner (68); TNM-stadium (12).

Tabell 4 viser post-operative og histologiske karakteristika etter reseksjon av adenokarsinom, cyste og NET. Majoriteten av pasientene hadde ingen post-operative komplikasjoner, og det var flest R0-reseksjoner i alle gruppene. For pasientene med adenokarsinom viste histologirapporter at det hyppigst forekommende T-stadiet var T3, og det hyppigst forekommende N-stadiet var N1. 85 pasienter (52%) fikk adjuvant kjemoterapi før reseksjon grunnet adenokarsinom. For NET var det hyppigst forekommende T-stadiet T2, og det hyppigst forekommende N-stadiet var N0. Det var 28 tilfeller hvor T-stadium ikke var beskrevet, 32 tilfeller hvor N-stadium ikke var beskrevet og 140 tilfeller hvor fjernmetastase ikke var beskrevet for alle gruppene.

3.2 Overlevelse for adenokarsinom, cyste og NET

Tabell 5. Overlevelse og mortalitet for adenokarsinom, cyste og NET etter reseksjon

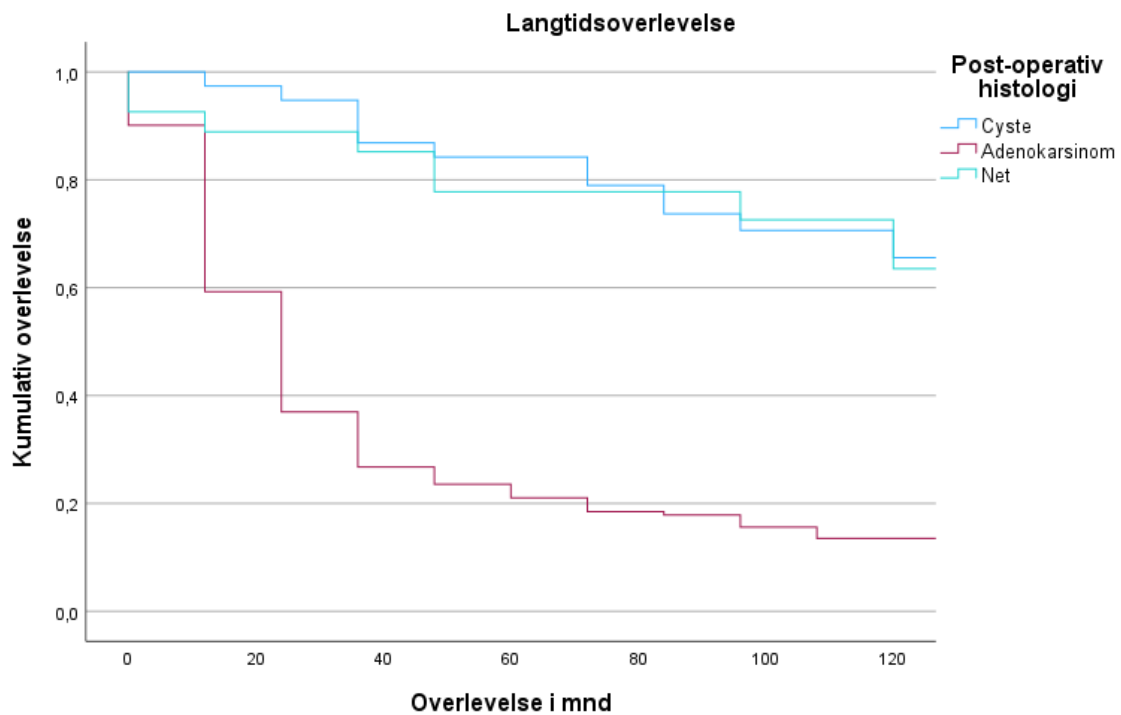
	Adenokarsinom	Cyste	NET
Median overlevelse i måneder	24 (12-48)	96 (36-168)	96 (12-120)
90-dagers mortalitet (%)	n=9 (6%)	n=0	n=0
5-års overlevelse (%)	n=37 (23%)	n= 33 (85%)	n= 21 (81%)

Data vises som gjennomsnitt \pm SD eller n (%), ikke-normalfordelte data vises som median + IQR.

Tabell 5 viser median overlevelse, 5-årsoverlevelse, og 90-dagers mortalitet for adenokarsinom, cyste og NET. Hos pasienter operert for cyste eller NET var det ingen som døde innen 90-dager. 5-årsoverlevelsen hos pasienter operert for cyste/NET var tilnærmet lik, men signifikant bedre enn hos pasienter operert for adenokarsinom ($p < 0,001$). 90-dagers mortalitet for adenokarsinom var 6%, 0% for cyste og 0% for NET.

Figur 9 viser Kaplan Meier kurve for 5-års overlevelse i antall måneder for adenokarsinom, cyster og NET. Median overlevelse for adenokarsinom (n=162) var 24 måneder. Median overlevelse for cyster (n=39) var 96 måneder, og median overlevelse for NET (n=27) var 96 måneder. Ved periodeslutt i 2016 levde 70 (31%) av de 228 pasientene

som hadde adenokarsinom, cyster eller NET. Gjennomsnittlig totaloverlevelse etter reseksjon var 72 måneder.



Figur 9. Kaplan Meier-kurve stratifisert etter post-operativ histologi; Adenokarsinom (n=162), cyste (n=39) og NET (n=27). X-akse, overlevelse i antall mnd.; Y-akse, kumulativ overlevelse.

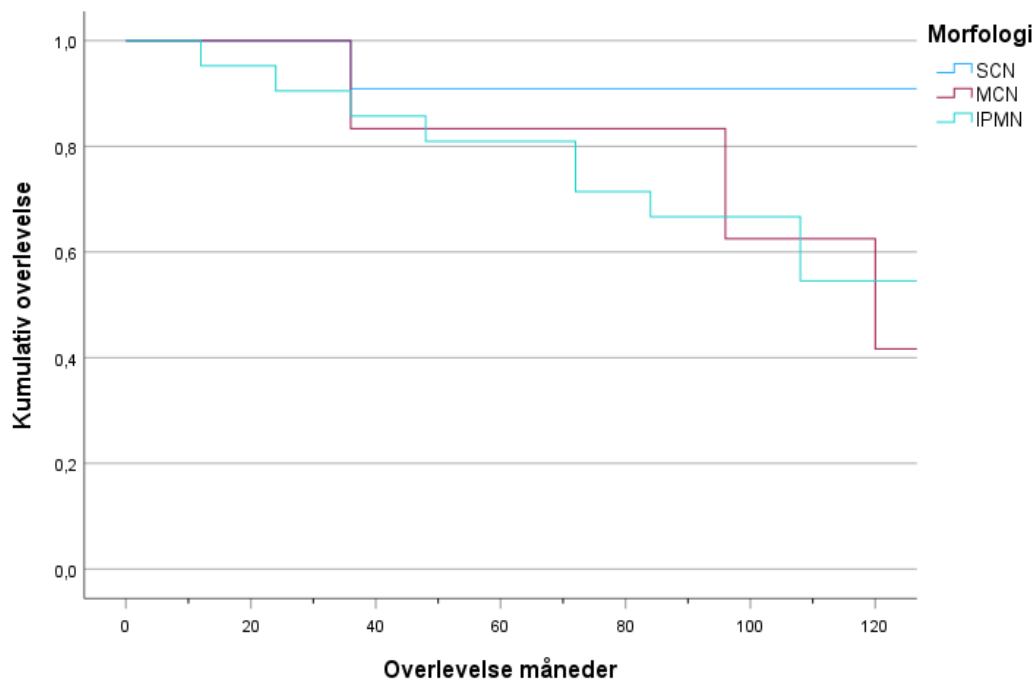
3.3 Cyster og langtidsoverlevelse

Tabell 6. Overlevelse basert på cystetyper

Cystetype	SCN	MCN	IPMN
Antall	12 (30%)	8 (21%)	19 (49%)
Median overlevelse i måneder	180 (150-210)	126 (70-170)	132 (60-204)
5-års overlevelse (%)	n=12 (100%)	n=6 (75%)	n= 17 (81%)

Data vises som gjennomsnitt \pm SD eller n (%), ikke-normalfordelte data vises som median + IQR.

Etter stratifisering av de ulike cystetyperne fant vi at 12 (30%) pasienter hadde SCN, 8 (21%) pasienter hadde MCN og 19 (49%) pasienter hadde IPMN. Det var ingen cyster som ble klassifisert som SPN. Figur 10 viser overlevelse i antall måneder for pasientene med de ulike cystetyperne. Forskjeller i overlevelse mellom SCN versus MCN/IPMN ble testet ved bruk av t-test. Det foreligger ikke signifikant forskjell i overlevelse mellom gruppene med $p=0,553$.

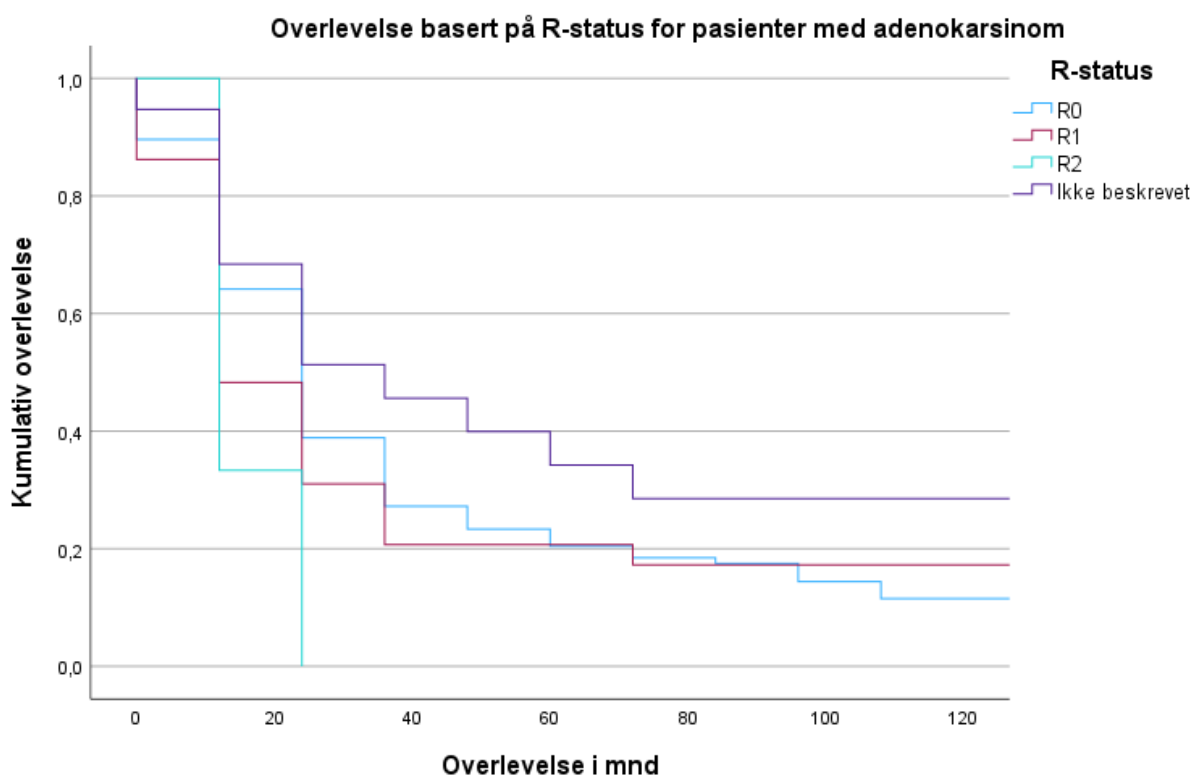


Figur 10. Overlevelse i antall måneder for cyster. X-akse, overlevelse i antall mnd.; Y-akse, kumulativ overlevelse.

3.4 Mulige prediktorer for overlevelse

R-status etter reseksjon av adenokarsinom - sammenheng med overlevelse

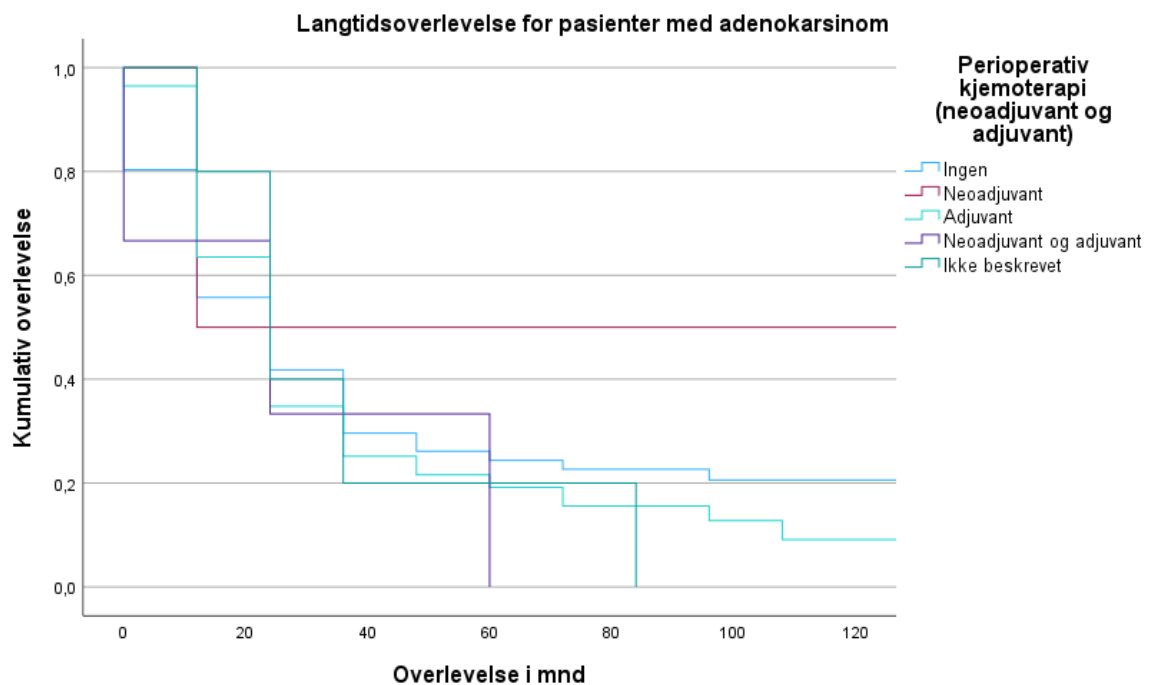
Figur 11 viser overlevelse basert på R-status for adenokarsinom. Median overlevelse var 24 måneder ved R0-status (n=106), 12 måneder ved R1-status (n=29) og 12 måneder ved R2-status (n=3). For de tilfellene hvor R-status ikke var beskrevet (n=19) var 36 måneder median overlevelse. Det ble testet ved t-test om det foreligger forskjell i overlevelse mellom R0 og R1/R2-reseksjoner. Det foreligger ikke signifikant forskjell i overlevelse mellom gruppene med $p=0,060$.



Figur 11. Overlevelse i antall måneder basert på R-status. X-akse, overlevelse i antall mnd.; Y-akse, kumulativ overlevelse.

Kjemoterapi før og etter reseksjon av adenokarsinom - sammenheng med overlevelse

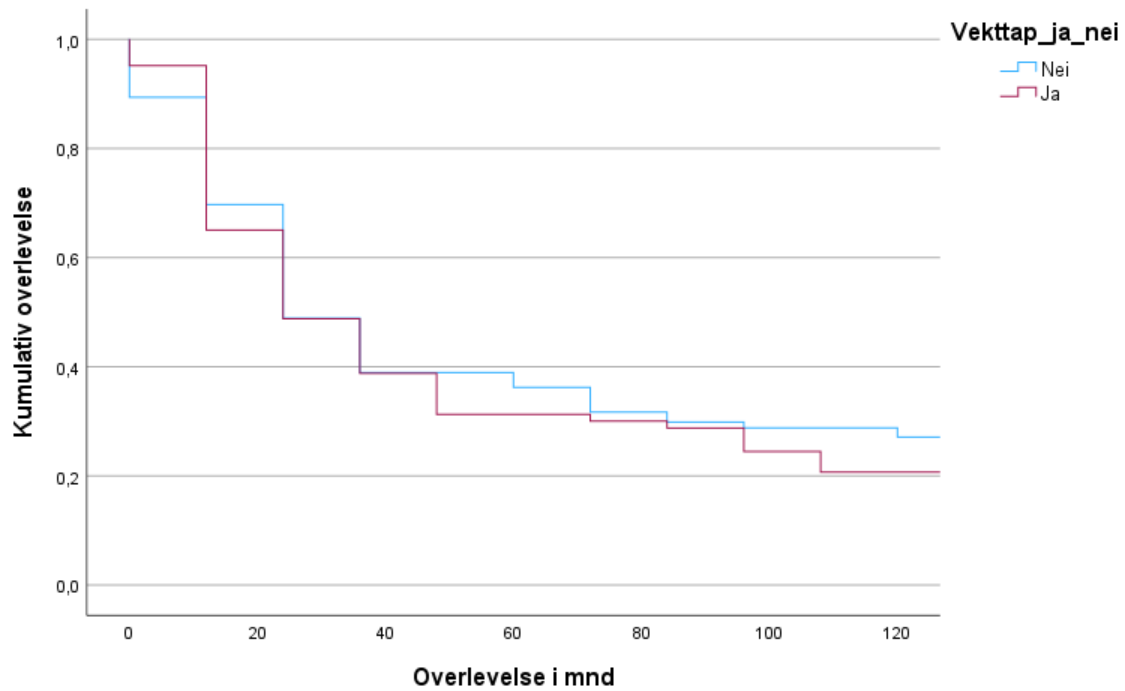
Figur 12 viser overlevelse for pasientene som hadde adenokarsinom, og som enten før eller etter reseksjon fikk kjemoterapi. Pasientene (n=66) som ikke fikk kjemoterapi hadde median overlevelse på 24 måneder, pasientene (n=4) som fikk neoadjuvant kjemoterapi hadde median overlevelse på 12 måneder, mens pasientene (n=85) som fikk adjuvant kjemoterapi hadde median overlevelse på 24 måneder. De pasientene (n=3) som fikk både neoadjuvant og adjuvant kjemoterapi hadde median overlevelse på 24 måneder. Sammenheng mellom kjemoterapi versus ingen kjemoterapi ble testet ved t-test. Det foreligger ikke signifikant forskjell med $p=0,265$.



Figur 12. Kjemoterapi og langtids-overlevelse. X-akse, overlevelse i antall mnd.; Y-akse, kumulativ overlevelse.

Vekttap før reseksjon av adenokarsinom, cyster og NET - sammenheng med overlevelse

Figur 13 viser overlevelseskurve for adenokarsinom, cyster og NET basert på om gruppene hadde preoperativt vekttap eller ikke. 83 (36%) pasienter hadde beskrevet vekttap preoperativt. Overlevelse for pasientene med vekttap versus pasientene uten vekttap ble sammenlignet ved t-test, og ikke ansett som signifikant med $p=0,607$.



Figur 13. Sammenheng mellom overlevelse i måneder og preoperativt vekttap for pasienter med adenokarsinom, cyster og NET. X-akse, overlevelse i antall mnd.; Y-akse, kumulativ overlevelse.

3.5 Karakteristika for pasienter som ikke hadde adenokarsinom, cyste eller NET

30 pasienter fikk utført reseksjon i perioden 2006-2016 grunnet andre tilstander fordelt på pankreatitt, traume, nekrose, og adenom.

Tabell 7. Prosedyrekarakteristika for pasienter operert på annen indikasjon enn adenokarsinom, cyste eller NET

	Pankreatitt	Traume	Nekrose	Adenom
Antall	n=18 (60%)	n=6 (20%)	n=3 (10%)	n=3 (10%)
Operasjonstype				
PD	n=10 (56%)	n=1 (7%)	n=0	n=3 (100%)
DPR	n=7 (39%)	n=5 (83%)	n=3 (100%)	n=0
TP	n=1 (5%)	n=0	n=0	n=0
Tilgang				
Åpen	n=18 (100%)	n=5 (83%)	n=2 (66%)	n=3 (100%)
Laparoskopisk	n=0	n=1 (7%)	n=1 (33%)	n=0

Verdier er n (%). PD, pankreatoduodenektomi; DPR, distal pankreasreseksjon; TP, total pankreasreseksjon.

Tabell 7 viser peri- og post-operative variabler for de 30 pasientene som hadde pankreatitt, traume, nekrose eller adenom. For disse 30 pasientene ble det ikke beregnet overlevelseskurver.

4 Diskusjon

5-årsoverlevelse

Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø er en av de 5 regionale sentrene som utfører pankreaskirurgi. 5-årsoverlevelse i studieperioden var 23% for adenokarsinom, 85% for cyster og 81% for NET. Median overlevelse for adenokarsinom var 24 måneder, for cyster 96 måneder og for NET 96 måneder. Resultater fra Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø i forbindelse med 5-årsoverlevelse etter pankreasreseksjoner for adenokarsinom, cyster og NET er i samsvar med internasjonale og nasjonale resultater.

Kort oppsummert viser nasjonale og internasjonale studier at 5-årsoverlevelse er rundt 22% for adenokarsinom (24-25), rundt 58–62,5% for MCN (51-53), 80% for IPMN (51-53) og 85% for NET (58, 60). Internasjonale studier viser at pasienter som gjennomgår kirurgi for lokalisert ikke-metastatisk adenokarsinom i pankreas har en median overlevelse på 12-20 måneder (35). Vår studie viser median overlevelse for adenokarsinom i pankreas på 24 måneder. Med dette menes at 50% av pasientene med adenokarsinom fortsatt var i live etter 24 måneder, som er høyere enn i flere internasjonale studier (35) sine resultater; dette til tross for at også de 2% med fjerne metastase ble inkludert.

Opgaven er en intern kvalitetssikringstudie for avdelingen, og resultatene fra Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø indikerer at kvaliteten på behandling før og etter reseksjon av pankreas er god.

Sekundære endepunkter

90-dagers mortalitet

Et sekundært endepunkt var 90-dagers mortalitet for adenokarsinom, cyster og NET etter reseksjon. Vår studie viser 90-dagers mortalitet på 6% for adenokarsinom, 0% for cyster og 0% for NET. 90-dagers mortalitet sier oss noe om avdelingens kvalitet på prosedyren, og håndtering av post-operative komplikasjoner etter reseksjon. Majoriteten av kohorten hadde ingen komplikasjoner i det post-operative løpet, og i tilfeller hvor det var komplikasjoner, kunne vi se at den største andelen pasienter hovedsakelig var klassifisert til Clavien-Dindo grad I-III. Klassifiseringen var avhengig av hvordan journalnotatene ble tolket under innhenting av datamateriale, og kan på grunn av dette ha ført til bias. Gastrokirurgisk avdeling ved UNN Tromsø sine resultater sammenliknet med internasjonale, anses likevel som gode resultater (26-27, 54, 60).

Mulige prediktorer for overlevelse

Et annet sekundært endepunkt var mulige prediktorer for overlevelse blant pasientene som fikk gjennomført reseksjon basert på adenokarsinom, cyste og NET. R2-status etter reseksjon under PD er ansett som en viktig faktor for kortere levetid (37). Flere studier konkluderer med at R-status reflekterer effekten av terapi, påvirker videre behandling og er en sterk prognostisk faktor (66-67), og det var derfor interessant å undersøke om vi fant en sammenheng for vår kohort.

Våre resultater viser at median overlevelse for adenokarsinom dersom R-status=R1/R2 var 12 måneder, betydelig kortere enn median overlevelse for R0=24 måneder. Det foreligger ikke signifikant forskjell i overlevelse mellom R0 og R1/R2 reseksjoner, med $p=0,060$. P-verdien er grensenær verdi for statistisk signifikans, $p < 0,050$. Mulige årsaker til at vi ikke statistisk kunne bekrefte lengre overlevelse kan være at studien er for liten, eller på grunn av at det var mange journaler der beskrivelse av R-status manglet. Dette kan være en type 2-feil.

Internasjonale studier (38) viser at vekttap over $\geq 1.34\%$ per måned anses som en prediktor for kortere overlevelse hos pasienter med adenokarsinom (38). En studie av J.J Hue, K Sugumar og R.K Kyasaram et al fra 2021 (70) konkluderer med at et høyere prediagnostisk vekttap er assosiert med dårligere post-operativ overlevelse for pasienter med PDAC.

I denne oppgaven ble både adenokarsinom, cyster og NET inkludert i beregningen av sammenheng mellom pre-operativt vekttap og overlevelse. Det ble testet om det var sammenheng mellom pre-operativt vekttap og overlevelse, men med $p=0,607$ kunne ikke sammenhengen bekreftes som statistisk signifikant. Dersom en skulle utført en ny studie kunne det vært interessant å undersøke om det var sammenheng mellom prosentvist vekttap pre-operativt og overlevelse, eventuelt vekttap post-operativt og dets sammenheng med overlevelse etter reseksjoner.

Som nevnt innledningsvis undersøker NGICG effekten av neoadjuvant kjemoterapi sammenlignet med standardbehandling i NorPact-1 (41) for adenokarsinom. Det er også utført flere internasjonale studier for å undersøke effekten av neoadjuvant kjemoterapi (39, 40), og det konkluderes med at kombinasjonen Gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU) og Leucovorin, samt reseksjon kan være et verdifullt alternativ i behandling av pankreascancer enn Gemcitabine alene (39). Vår studie viser at pasientene som ikke fikk kjemoterapi hadde lik median overlevelse på 24 måneder som pasientene som fikk adjuvant kjemoterapi. Pasientene som fikk neoadjuvant kjemoterapi hadde median overlevelse på 12 måneder. Neoadjuvant

behandling sier noe om sykdomsstadiet før operasjon, da kun de med borderline resektabel sykdom vurderes for denne behandlingen. Sammenheng mellom kjemoterapi versus ingen kjemoterapi ble testet ved t-test. Det foreligger ikke statistisk signifikant forskjell med $p=0,265$. Med andre ord tilfører dette studiet ingen ny kunnskap eller slutninger på dette feltet.

Overlevelse ved cyster versus adenokarsinom og NET

Det tredje, og siste endepunktet var om pasienter operert grunnet cyster versus adenokarsinom eller NET overlevde lengre. Da cyster ofte er et tilfeldig funn under utredning, kan differensialdiagnosene være flere, som for eksempel pankreatitt, galle-/ og leversykdom og malignitet, og det er dermed viktig med riktig behandling av cystene. Dette sekundære endepunktet ble inkludert da overlevelsen basert på cyster forteller oss noe om avdelingens diagnostisering og behandling har vært riktig, eller om pasientene hadde en tilstand med dårligere prognose. Det vil også gi en indikator på om cystene er klassifisert riktig, i forhold til oppfølging og videre utvikling til malignitet.

Seleksjon av reseksjon for cyster er vanskelig; med konsekvenser av reseksjon på ene siden, mot konsekvenser av utvikling til cystadenokarsinom på andre siden. De vanligste kirurgiske komplikasjoner etter PD er forsinket postoperativ ventrikkeltømmning (10-15%), pankreasfistel (5-15%), blødning (5-7%), sårinfeksjon (3-11%) og intraabdominal abscess (1-4%). De vanligste kirurgiske komplikasjoner etter DPR er pankreasfistel (15-20%), blødning (3-5%), forsinket postoperativ ventrikkeltømmning (2-7%), sårinfeksjon (1-4%) og intraabdominal abscess (1-4%) (12). Mer langvarige komplikasjoner kan være ufrivillig vekttap, reoperasjoner, strukturelle plager grunnet ny anatomi, smerter og insulinavhengighet (71). Dersom en cyste utvikles til cystadenokarsinom, vil prognosen være betydelig dårligere (24-25). Resultatene fra gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø viser at 67% av pasientene som ble operert for cyste ikke hadde post-operative komplikasjoner..

Det vi kunne konkludere med i denne studien var at pasienter operert grunnet cyster hadde estimert median overlevelse på 96 måneder, mot 24 måneder for adenokarsinom og 96 måneder for NET. 50% av pasientene med cyster var dermed i live etter 96 måneder, og det må anses som et godt resultat. Det ble ikke sett på hvor mange av cystene som utviklet seg til maligne tumores i løpet av tidsperioden, og det er noe som kunne vært interessant å undersøke i et nytt prosjekt.

Pasientene med cyster overlevde like lenge som pasientene med NET. Gitt at NET er en malign sykdom med god prognose, tilsier resultatene at også denne gruppen fikk god behandling og oppfølging etter reseksjon.

Etter stratifisering av de ulike cystetyperne fant vi at 5-årsoverlevelse for SCN var 100%, 81% for IPMN og 75% for MCN. Resultatene samsvarer med nasjonale og internasjonale studier sine resultater med 5-årsoverlevelse rundt 58–62,5% for MCN (51-53) og 80% for IPMN (51-53).

Styrker, svakheter og overførbarhet

Styrkene til dette studiet er at det er en relativt stor kohorte med n=258, samt oppfølging i 10 år. Svakheter er at det manglet opplysninger i flere journaler, for eksempel ASA-klassifikasjon på anestesiskjema, og informasjon om pre-operativt vekttap. Selv om dette utgjorde svakheter i studien, forteller det oss viktigheten av en konsistent logging av pasientjournaler. Det vil også kunne være flere feilkilder under innhenting av datamateriale, blant annet feiltolkning av variabler, samt at enkelte variabler kan ha blitt oversett.

Et annet interessant faktum er at konsistent bruk av tumormarkører ikke startet opp ved UNN Tromsø før rundt 2014 (21). Dette kunne vært interessant å videreføre til en ny studie for å se nærmere på verdier i forbindelse med overlevelse og prognose.

Når det gjelder fremtidig nytte må det tas til følge at studien er en intern kvalitetssikringstudie for gastrokirurgisk avdeling ved UNN Tromsø, og ikke inneholder data fra flere av sentrene for pankreaskirurgi i Norge. Studien er likevel en nyttig oppsummering i forbindelse med håndtering av pasienter som har gjennomgått pankreasreseksjoner, og sier oss noe om kvaliteten ved avdelingen. Vi kan bekrefte hypotesen; ved Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø, er overlevelse etter reseksjon av pankreas sammenlignbart med nasjonale og internasjonale data.

5 Konklusjon

En registerbasert retrospektiv kohortstudie med n=258 ble gjennomført for å se på 5-årsoverlevelse og 90-dagers mortalitet etter pankreasreseksjoner i perioden 2006-2016 ved Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø. Vi konkluderer med at våre resultater er i samsvar med internasjonale og nasjonale resultater med en 5-årsoverlevelse på 23% for adenokarsinom, 85% for cyster (benigne/pre-maligne) og 81% for NET. Vår studie viser at median overlevelse for adenokarsinom i pankreas er 24 måneder, 96 måneder for cyster, og 96 måneder for NET. 90-dagers mortalitet etter reseksjon for adenokarsinom er 6%, 0% for cyster og 0% for NET. Verken R-status, pre-operativt vekttap eller kjemoterapi var i vår studie statistisk signifikante prediktorer for overlevelse. 70 (31%) av pasientene med adenokarsinom, cyster eller NET var fortsatt i live ved periodeslutt i 2016.

Referanser

- 1 Nymo LS. Wuthering heights- Outcomes from pancreatic surgery and trends in treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma in Norway in a post-centralization era. [Philosophiae Doctor]. Norway: Faculty of Health Sciences, Institute of Clinical Medicine; 2021.
- 2 Yaqub S, Mortensen KE. Kirurgisk behandling av pankreassvulster. Kirurgen [Internet]. [2019; 2023]. Available from: <https://www.kirurgen.no/fagstoff/gastrokirurgi/kirurgisk-behandling-av-pankreassvulster/>.
- 3 Zakaria HM, Stauffer JA, Raimondo M, Woodward TA, Wallace MB, Asbun HJ. Total pancreatectomy: Short- and long-term outcomes at a high-volume pancreas center. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(9):634-42.
- 4 Mortenson MM, Katz MH, Tamm EP, Bhutani MS, Wang H, Evans DB, et al. Current diagnosis and management of unusual pancreatic tumors. *The American journal of surgery.* 2008;196(1):100–13.
- 5 Reddy S, Wolfgang CL. Benign Pancreatic Tumors. *Surgical Clinics of North America.* 2007;87(6):1359-78.
- 6 Hasan S, Abel S, Verma V, Schiffman S, Thakkar S, Kulkarni A, et al. Predictors of post-operative mortality following pancreatectomy: A contemporary nationwide analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(15_suppl): e15706-e.
- 7 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.
- 8 McKay CJ, Carter CR. *Principles & Practice of Surgery.* Elsevier. 6. utg. England: Elsevier Ltd; 2012.
- 9 Longnecker DS. *Anatomy and Histology of the Pancreas.* In: Pathology Do, editor. *Pancreapedia.* Lebanon2021.
- 10 Groeschl RT, Farnell MB. Indications and Goals of Surgical Treatment. *The Pancreas*2018. p. 449-52.
- 11 McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43):4846-61.

- 12 Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med pancreaskreft Norway: Helsebiblioteket; 2021 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/pancreaskreft%E2%80%93handlingsprogram#diagnose-utredning>].
- 13 Buanes TA. Role of surgery in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(21):3765-70.
- 14 Okano K, Suzuki Y. Strategies for early detection of resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(32): 11230-11240 [PMID: 25170207 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11230]
- 15 Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(4):350-5.
- 16 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence-based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(2):105-19.
- 17 Muttillio EM, Ciardi A, Troiano R, Saullo P, Masselli G, Guida M, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma and distal cholangiocarcinoma: a proposal of preoperative diagnostic score for differential diagnosis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2021;19(1):10.
- 18 Eramah ME, Abdulrahman O et al Prognostic value of serum CEA and CA19-9 levels in pancreatic ductal adenocarcinoma. *MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY*. 2022;17(126).
- 19 Universitetssykehuset i Nord-Norge. CEA Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2017 [updated 2023. [Available from: <https://labhandbok.unn.no/medisinsk-biokjemi/cea-article1977-816.html>].
- 20 Meng Q, Shi S, Liang C, Liang D, Xu W, Ji S, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4591-8.
- 21 Fan Z, Fan K, Gong Y, Huang Q, Yang C, Cheng H, et al. The CRP/Albumin Ratio Predicts Survival And Monitors Chemotherapeutic Effectiveness In Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:8781-8.
- 22 Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Serafini S, Grande R, Nardo B. Metastases of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review of literature and a new functional concept. *International Journal of Surgery*. 2015;21:S15-S21.

- 23 James O Garden AWB, John LR Forsythe, Rowan W Parks. Principles & Practice of Surgery, 6th edition. Edinburgh: Elsevier; 2012.
- 24 Nymo LS, Myklebust T, Hamre H, Møller B, Lassen K. Treatment and survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: 15-year national cohort. *BJS Open*. 2022;6(2).
- 25 Li Q, Feng Z, Miao R, Liu X, Liu C, Liu Z. Prognosis and survival analysis of patients with pancreatic cancer: retrospective experience of a single institution. *World J Surg Oncol*. 2022;20(1):11.
- 26 Schlitter AM, Segler A, Steiger K, Michalski CW, Jäger C, Konukiewitz B, et al. Molecular, morphological and survival analysis of 177 resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs): Identification of prognostic subtypes. *Sci Rep*. 2017;7:41064.
- 27 Swanson RS, Pezzi CM, Mallin K, Loomis AM, Winchester DP. The 90-day mortality after pancreatectomy for cancer is double the 30-day mortality: more than 20,000 resections from the national cancer database. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4059-67.
- 28 Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem JL, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919875568.
- 29 Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg*. 2004;240(5):738-45.
- 30 D'Cruz JR, Misra S, Shamsudeen S. Pancreaticoduodenectomy. [Updated 2022 Nov 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560747/>
- 31 Chouliaras K, Kitano M. Pancreaticoduodenectomy (Whipple Procedure). In: Karamanos E, editor. *Common Surgeries Made Easy: A Quick Guide for Residents and Medical Students*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 169-75.
- 32 GBMC. Distal Pancreatectomy: GBMC; 2023 [Available from: <https://www.gbmc-jo.com/en/distal-pancreatectomy/>].
- 33 Wei K, Hackert T. Surgical Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8).

- 34 Sarantis P, Koustas E, Papadimitropoulou A, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Treatment hurdles, tumor microenvironment and immunotherapy. *World J Gastrointest Oncol.* 2020;12(2):173-81.
- 35 Haeberle IEL. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(50):12.
- 36 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.
- 37 Li CG, Zhou ZP, Tan XL, Gao YX, Wang ZZ, Liu Q, et al. Impact of resection margins on long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *World J Clin Cases.* 2019;7(24):4186-95.
- 38 Nishikawa M, Yamamoto J, Einama T, Hoshikawa M, Iwasaki T, Nakazawa A, et al. Preoperative Rapid Weight Loss as a Prognostic Predictor After Surgical Resection for Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2022;51(10):1388-97.
- 39 Malayeri R, Ghassemboland M, Ranjpoor F, Maadi A. Gemcitabine/5-flourouracil/leucovorin for the treatment of advanced pancreatic carcinoma. *Hematol Oncol Stem Cel Ther* 2008;1(4):221-224
- 40 Oba A, Ho F, Bao QR, Al-Musawi MH, Schulick RD, Del Chiaro M. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:245.
- 41 Labori KJ, Lassen K, Hoem D, Grønbech JE, Søreide JA, Mortensen K, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer (Norwegian Pancreatic Cancer Trial - 1 (NorPACT-1)) - study protocol for a national multicentre randomized controlled trial. *BMC Surg.* 2017;17(1):94.
- 42 NGICG. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer - A clinical, tissue- and exosome-based study. Oslo: Oslo universitetssykehus HF; 2018-2023.
- 43 Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J et al. *AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook*: New York, NY: Springer New York; 2012.
- 44 Dødsårsakregisteret-statistikkbank [Internet]. FHI. 2020 [cited 2020]. Available from: <http://statistikkbank.fhi.no/dar/>.
- 45 Buanes T. Utsiktene ved pancreaskreft – bedre enn fryktet. *Tidsskriftet.* 2012;132(7).
- 46 Kreflex. Kreft i bukspyttkjertel: Institutt for kreftgenetikk og informatikk; 2023 [cited 2023] Available from: <https://www.kreflex.no/Bukspyttkjertel>.

- 47 Brunner M, Wu Z, Krautz C, Pilarsky C, Grützmann R, Weber GF. Current Clinical Strategies of Pancreatic Cancer Treatment and Open Molecular Questions. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18).
- 48 Patel N, Asafo-Agyei KO, Osueni A, et al. Pancreatic Cysts. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525979/>
- 49 Miller FH, Vendrami CL, Recht HS, Wood CG, Mittal P, Keswani RN, et al. Pancreatic Cystic Lesions and Malignancy: Assessment, Guidelines, and the Field Defect. *RadioGraphics.* 2022;42(1):87-105.
- 50 NGICG. Retningslinjer for utredning, behandling og kontroll av cystiske pankreaslesjoner. NGICG [Internet]. 2019 2019 [cited 2023. Available from: https://www.ngicg.no/files/ugd/2556a8_f2be4f46412340119b06806eb1801096.pdf.
- 51 Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(4):375-88.
- 52 Yopp AC, Allen PJ. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2(10):359-62.
- 53 Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented.* Munich: Zuckschwerdt; 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6998/>
- 54 *Scand. J. Gastroenterol.* 2019;54(8): 1051-1057. DOI: 10.1080/00365521.2019.1642379
- 55 European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67(5): 789-804.
- 56 Universitetssykehus O. *Pancreascyster Ehboken: OUS-HF; 2023 [updated 2023.* Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/73621>.
- 57 Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nevroendokrine svulster i fordøyelsessystemet. Norway; 2020.
- 58 Birnbaum DJ, Turrini O, Vigano L, Russolillo N, Autret A, Moutardier V, et al. Surgical Management of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Short-Term and Long-Term Results from an International Multi-institutional Study. *Annals of Surgical Oncology.* 2015;22(3):1000-7.

- 59 Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, Långstrom B, Öberg K, Örlefors H. PET in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1014(1):246-57.
- 60 Janot MS, Kersting S, Herzog T, Chromik AM, Uhl W. Prognosis and Long-Term Survival after Operation in Patients with Pancreatic and Peripancreatic Neuroendocrine Tumors of a Single Center. *Journal of the Pancreas*. 2016;17(2).
- 61 Syversen U. Kromogranin A. *Tidsskriftet*. 1999;119(1300).
- 62 Pulvirenti A, Rao D, McIntyre CA, Gonen M, Tang LH, Klimstra DS, et al. Limited role of Chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB (Oxford)*. 2019;21(5):612-8.
- 63 Meng Q, Shi S, Liang C, Liang D, Xu W, Ji S, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4591-8.
- 64 Qiao X-W, Qiu L, Chen Y-J, Meng C-T, Sun Z, Bai C-M, et al. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas. *BMC Endocrine Disorders*. 2014;14(1):64.
- 65 Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *Cmaj*. 2017;189(10):E398-e404
- 66 Kaltenmeier C, Nassour I, Hoehn RS, Khan S, Althans A, Geller DA, et al. Impact of Resection Margin Status in Patients with Pancreatic Cancer: a National Cohort Study. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(9):2307-16.
- 67 Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10802-12.
- 68 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
- 69 Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 1996;77(2):217-22.
- 70 Hue JJ, Sugumar K, Kyasaram RK, Shanahan J, Lyons J, Ocuin LM, et al. Weight Loss as an Untapped Early Detection Marker in Pancreatic and Periampullary Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(11):6283-92.
- 71 Mayeux SE, Kwon W, Rosario VL, Schrope BA, Chabot JA, Kluger MD. Long-term health after pancreatic surgery: the view from 9.5 years. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association Inc*. 2020;23(4).

PVO-godkjenning:



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
DAVVI-NOROGGA UNIVERSITEHTABUOHCEVIESSU



Til: Eirik Kjus Aahlin
Avdeling for gastroenterologisk kirurgi

Deres ref:

Vår ref:
2023/4661-1

Saksbehandler:
Kristin Andersen

Dato:
31.05.2023

ANBEFALING – BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Det vises til Meldeskjema for forsknings- og kvalitetsprosjekt og annen aktivitet som medfører behandling av personopplysninger mottatt 8.12.2022, samt purring i april og mai 2023. Vil samtidig beklage den lange behandlingstiden.

Meldingen gjelder:

Prosjektnummer: 03086

Navn på prosjektet: 5 års overlevelse etter pankreasreseksjoner ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN)

En retrospektiv studie med fokus på pasienter som har gjennomgått Whipple operasjon og pankreas corpus/cauda reseksjon ved Gastrokirurgisk avdeling (UNN) i perioden 2006-2016
Prosjektperiode: 8.12.2022 – 30.6.2023

Frist for sletting/anonymisering av personopplysninger: 31.12.2024

Prosjektet er et *kvalitetsprosjekt* hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF er dataansvarlig.

Formål: «I denne oppgaven vil hovedendepunktet være 5.års overlevelse. 260 pasienter som gjennomgikk Whipple operasjon eller corpus/cauda reseksjoner i perioden 2006-2016 vil undersøkes. Overlevelse hos pasienter operert på cysteindikasjon versus annen indikasjon (adenokarsinom) og endringer i overlevelse i perioden, hvor stadig flere får perioperativ kjemoterapi vil også studeres.»

Prosjektet er ikke samtykkebasert noe som begrunnes i at studien er en intern kvalitetssikringsstudie. Videre er majoriteten av pasienter døde. Det er en retrospektiv studie hvor alle opplysninger hentes fra pasientens EPJ. Det er ikke planlagte noe kontakt med pasient og/eller pårørende.

Kort om prosjektet

Kopiert fra prosjektbeskrivelsen: *Data som planlegges å benyttes i dette studiet hentes fra UNN sitt pasientjournalssystem via systematisk gjennomgang av 260 utvalgte journaler fra pasienter som gjennomgikk kirurgisk behandling (Whipple operasjon eller corpus cauda reseksjon) ved Gastrokirurgisk avdeling i perioden 2006-2016. Selve kohorten er allerede innsamlet da undertegnede undersøkte om andelen av pankreasreseksjoner som ble gjort på cysteindikasjon endret seg i perioden 2006-2016 (valgfrøppgave, Helsefak, Uit).*

Rettslig grunnlag

Personvernombudet (PVO) har vurdert prosjektet til å falle innenfor kategorien *intern kvalitetssikring av helsejenesten*. I prosjektet skal det behandles både alminnelige og særlige kategorier personopplysninger.

Vi vurderer at behandlingen av personopplysningene har

- Behandlingsgrunnlag i personvernforordningen artikkel 6 nr. 1 bokstav e), jf. artikkel 6 nr. 3, og unntak fra forbudet mot behandling av særlige kategorier personopplysninger (helseopplysninger) i artikkel 9 nr.2 bokstav h), jf. artikkel 9 nr. 3.
- Nasjonalt rettsgrunnlag i pasientjournalloven § 6 andre ledd og helsepersonelloven § 26.

Dette behandlingsgrunnlaget gir hjemmel for at medarbeidere utfører kvalitetssikringsprosjekt med behandling av pasienters personopplysninger i og på vegne av UNN. Det gir ikke grunnlag for utlevering av personopplysninger til andre virksomheter eller bruk til andre formål.

Om dataene skal utleveres eller benyttes til andre formål, f.eks. i forbindelse med en studentoppgave, må dataene først anonymiseres¹ eller det må konstateres et nytt behandlingsgrunnlag (lov eller samtykke). Her forstår vi det slik at dataene anonymiseres for bruk i studentoppgave.

Personvernprinsipper og forutsetninger

Opplysningene skal behandles av- eller under ansvar av fagpersonell underlagt taushetsplikt. Opplysningene skal så langt som mulig gis uten individualiserende kjennetegn. Det skal ikke behandles flere opplysninger enn det som er nødvendig for å oppnå prosjektets formål. Personvernombudet forutsetter at beskrevne variabler er i tråd med- og nødvendige for å oppnå kvalitetsprosjektets formål, men prosjektleder må vurdere dette konkret før- og underveis i prosjektet. Dersom det viser seg at det er tilstrekkelig med færre variabler eller mindre identifiserende opplysninger, justeres datainnsamlingen ihht. det.

Det er ikke krav om samtykke for at data kan anvendes i til interne kvalitetsprosjekt etter helsepersonelloven § 26 og pasientjournalloven § 6. Det skal imidlertid vurderes om det kan være grunn til å tro at de registrerte kan ha innvendinger mot bruk av deres opplysninger. Der det for eksempel foreligger sperrer i pasienters journal, skal ikke disse pasientenes personopplysninger anvendes til kvalitetssikring.

Det er viktig at alle journaloppslag, også på de personene som ikke inkluderes i prosjektet, begrunnes korrekt med intern kvalitetssikring og henvisning til kvalitetsprosjektets saksnummer. Se referanse til prosedyre PR53215 under.

Datahåndtering

PVO har registrert prosjektet på bakgrunn av tilsendte meldeskjema med vedlegg og opprettet et eget område (mappe) på \\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\Forskning (O:) med navn 03086 hvor all data i forbindelse med prosjektet skal lagres.

I tillegg er det opprettet et område på \\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\Forskning\Key med navn 03086N hvor nøkkelfil og annen direkte identifiserbar informasjon skal oppbevares. Tilgang

¹ Les mer om anonymitet og anonymiseringsteknikker i [Datatilsynets veileder om anonymisering](#).

