

PANKREAS OCH PERIAMPULLÄRA REGIONENS PATOLOGI

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

KVASt-studiegruppen för hepatopankreatobiliär patologi:

Mikael Björnstedt, Stockholm

Olof Danielsson, Stockholm

Carlos Fernandez Moro, Stockholm

Sam Ghazi, Stockholm

Hans Glaumann, Stockholm

Anna Nedkova, Linköping

Pehr Rissler, Lund

Agata Sasor, Lund

Liselotte Sten, Göteborg

Alexei Terman

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

2021-09-06

Caroline Verbeke (ursprunglig engelsk version)

Sam Ghazi (bearbetning och uppdatering av svensk översättning)

Innehållsförteckning

I. Instruktioner för preparathantering (före formalinfixering)	3
II. Klinisk information	3
III. Instruktioner för utskärning av operationspreparat (efter formalinfixering).....	3
1. Orientering och inspektion	3
2. Identifiering och tuschmärkning av resektionsytorna.....	3
3. Axiell skivningsteknik.....	5
4. Inspektion av det uppskivade preparatet	6
5. Tillvaratagande av material till mikroskopi	7
6. Bäddning och lokalisering av lymfknotor.....	7
IV. Hantering av pankreasbiopsier.....	9
V. Information som ska ingå i patologutlåtandet	9
1. Duktalt adenokarcinom och dess varianter	9
2. Pankreatisk intraepitelial neoplasi (PanIN)	12
3. Intraduktal papillär-mucinös neoplasi (IPMN)	13
4. Mucinös cystisk neoplasi (MCN).....	15
5. Seröst cystadenom (SCA)	15
6. Solid pseudopapillär tumör (SPT).....	15
7. Endokrina tumörer och blandad neuroendokrin-icke-neuroendokrin neoplasi (MiNEN)	16
8. Acinärcellskarcinom.....	16
9. Kronisk pankreatit.....	16
VI. Rekommendationer för rapportering.....	17
VII. SNOMED-koder	17
VIII. Referenser	18
IX. Lista över förkortningar	20
X. Medlemmar i KVASt-studiegruppen	21
BILAGA 1	22

I. Instruktioner för preparathantering (före formalinfixering)

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

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

II. Klinisk information

Remitterande kliniker bör ange följande information på remissen: (1) klinisk diagnos (misstänkt tumörtyp, lokalisation och ursprung) och/eller (2) indikation för operation eller biopsitagning och (3) provtyp (Whippleresektat, pylorusbevarande pankreatikoduodenektomi, total-, distal- eller central resektion). Ytterligare medföljande organ eller strukturer (t.ex. ven, artär, mesokolon) anges och förekomst av eventuella suturmarkeringar förklaras. Om patienten har genomgått preoperativ behandling bör detta anges, samt i så fall vilken.

III. Instruktioner för utskärning av operationspreparat (efter formalinfixering)

1. Orientering och inspektion

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

2. Identifiering och tuschmärkning av resektionsytorna

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

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

- *resektionsytan vid SMV-fåran*: denna finns precis under pankreatiska transektionsytan och löper något snett utmed pankreashuvudets mediala sida. Den är vanligen mjuk, lätt blank och omges ofta på någon av sidorna av flera clips eller suturer på små vener. Om en venresektion har utförts, hittas vensegmentet i anslutning till SMV-fåran. Det rekommenderas att den resekerade venen tuschmarkeras med en annan färg för att underlätta identifiering när preparatet har skivats och vid den mikroskopiska undersökningen.

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

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

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

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

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

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

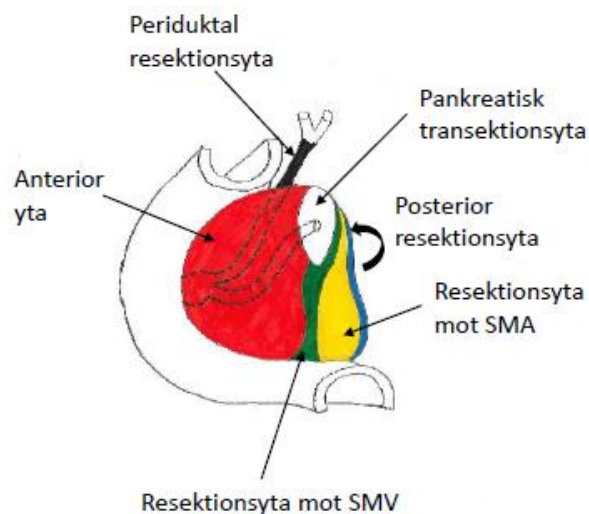


Bild 1. Cirkumferentiella resektionsytor och ytor på preparat från pankreatikoduodenektomier.

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

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

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

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

3. Axiell skivningsteknik

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

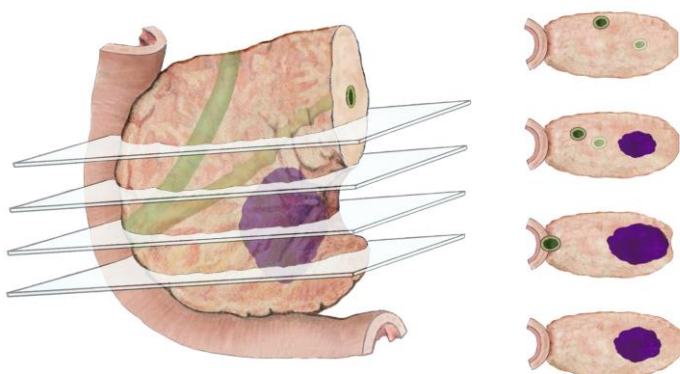


Bild 2. Seriell skivning av ett preparat från en pankreatikoduodenektomi utmed axialplanet

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

gallblåsan och ductus cysticus.

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

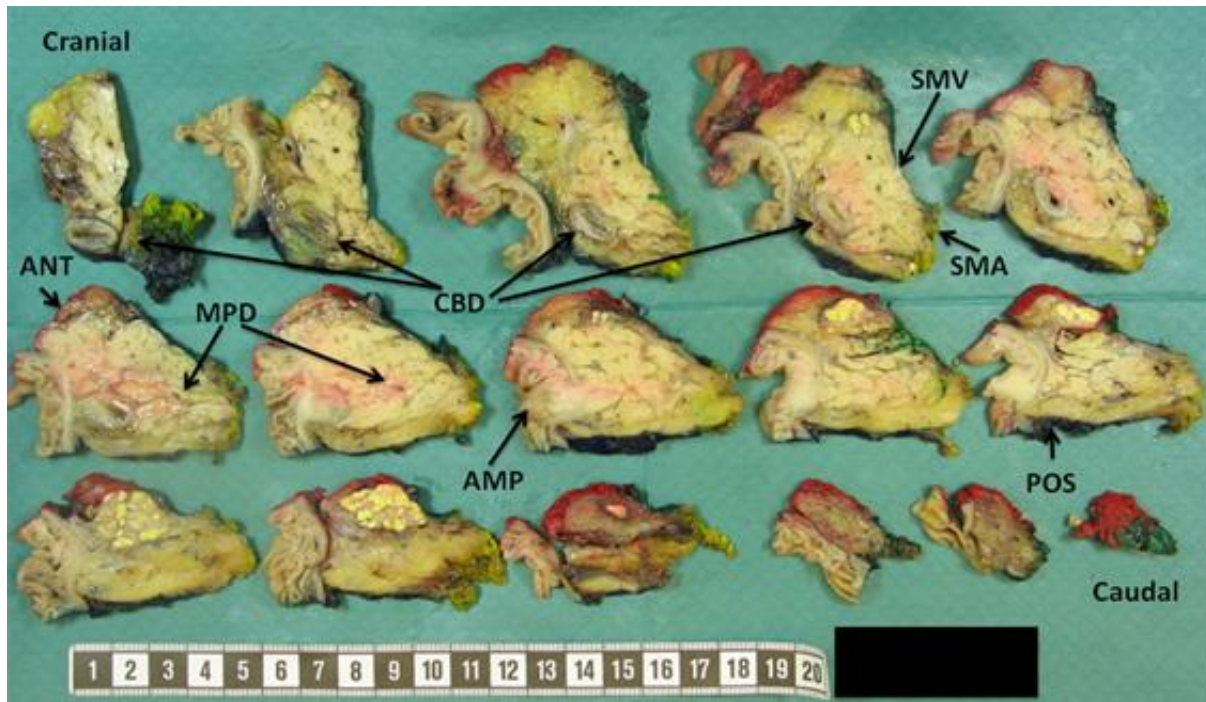


Bild 3. Visning av axiella skivor från ett pankreatikoduodenektomipreparat: Sexton seriella preparatskivor uppgradade från den kraniala änden (övre vänstra hörnet) till pankreashuvudets kaudala begränsning (nedre högra hörnet). Den gemensamma gallgången (CBD) kan följas hela vägen från översta skivan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

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

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

4. Inspektion av det uppskivade preparatet

Tumören beskrivs med avseende på dess utseende (t.ex. färg, struktur eller avgränsning)

och lokalisering. Den senare är av största vikt för klinisk-patologisk korrelation och identifiering av cancers ursprung (dvs. pankreas, Vaters ampull eller gemensamma gallgången) (3). Lokalisering inuti pankreashuvudet (t.ex. dorsomediala halvan, främre laterala sidan) noteras liksom det spatiala förhållandet till de viktigaste anatomiska strukturerna (Vaters ampull, duodenalvägg, intra-/extrapancreatisk gallgång, peripankreatisk mjukvävnad, SMV mm). Tumörens kraniokaudala utbredning erhålls genom inspektion av de skivor som bedöms innehålla tumör (t.ex. skiva 3 till 8). Den kraniokaudala längden kan fås genom enkel beräkning (pankreashuvudets kraniokaudala längd dividerad med totala antalet preparatskivor, multiplicerat med antalet skivor med tumörens engagemang). De två tumördimensionerna i axialplanet mäts i preparatskivan där tumören har störst utbredning. Tumörens minsta avstånd till närmaste resektionsränder och ytor på preparatet bedöms vid detta tillfälle, även om mikroskopisk bekräftelse och exakt mätning senare krävs. Eventuella ytterligare avvikelser som identifieras i pankreas eller andra strukturer i preparatet beskrivs.

5. Tillvaratagande av material till mikroskopi

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

Efter neoadjuvant behandling är tumören ofta till stor del ersatt av fibros varför den makroskopiska avgränsningen kan vara nästintill omöjlig. Bäddning av hela pankreas rekommenderas i sådana fall (8).

6. Bäddning och lokalisering av lymfknotor

Lymfknotor dissekeras inte ut från preparatet utan lämnas istället intakta och bäddas tillsammans med omgivande vävnad. Allt material från lymfkörtlar bör tillvaratas. Tuschmarkeringen på preparatets yta som täcker lymfknotorna medger bestämning av de olika lymfkörtelstationerna som definierats av UICC eller Japan Pancreatic Society (JPS), enligt tabell 1 och bild 4. Perigastriska lymfknotor kan dissekeras från den perigastriska fettvävnaden utmed curvatura major och curvatura minor och bäddas separat. Ibland kan en eller två lymfknotor finnas i den sparsamma fettvävnaden som angränsar till distala duodenum i ett Whipplepreparat.

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

Preparat från Whipples resektion innehåller i genomsnitt minst 15 lymfknotor. Detta har godkänts som en kvalitetsnorm (9) med tanke på att antalet bedömda lymfknotor påverkar överlevnaden (10–11). Lymfkörtelratio (antal positiva körtlar i förhållande till totalantalet) liksom totalantalet positiva körtlar har visat sig vara av prognostiskt värde för pankreas-, gallgångs- och ampullcancer (10, 12, 13, 14). Direktinvasion av tumör i en lymfkörtel klassas som N1 enligt TNM (4).

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

Lymfkörtelstationer enligt JPS	Motsvarande lymfkörtelstationer enligt UICC	Position i preparatskivor från PDE eller DPE
6	Infrapyloral	Superior: i skivor kranialt om pankreashuvudets övre begränsning
8	Arteria hepatica communis	Ej tillämpligt (medföljer inte i preparatet, mottas separat)
9	Coeliacus	Ej tillämpligt (medföljer inte i preparatet, mottas separat)
10	Mjälthilus	Mjälthilus
11	Superior/utmed mjältartär	Utmed övre begränsningen av pankreaskroppen/pankreassvansen
12	Ligamentum hepatoduodenale (portal/gallgång)	Utmed gemensamma gallgångens extrapankreatiska del (12b2 = utmed gallgången), eller medföljer inte i preparatet utan mottas separat (andra stationer 12)
13	Posterior pankreatikoduodenal	Utmed posterior yta
14	Övre mesenterialkärl	Utmed SMV- (14A) och SMA-resektionsytorna (14V)
16	Paraaortal	Ej tillämpligt (medföljer inte i preparatet, mottas separat)
17	Anterior pankreatikoduodenal	Utmed anterior yta
18	Inferior	Inferior: i skivor kaudalt om pankreashuvudets nedre begränsning

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

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

Lymfkörtelstation	Pankreas	Ampull	Gemensamma gallgången	Duodenum
Superior (11)	x	x	x	x
Inferior (18)	x	x		
Anterior pankreatikoduodenal (17)	x	x	x	x

Posterior pankreatikoduodenal (13)	x	x	x	x
Ligamentum hepatoduodenale (portal/gallgång) (12)	x	x	x	x
Övre mesenterialkärlet (14)	x	x	x	x
Mjälthilus (10)	x (enbart kropp och svans)			
Coeliacus (9)	x (enbart huvud)	x	x	

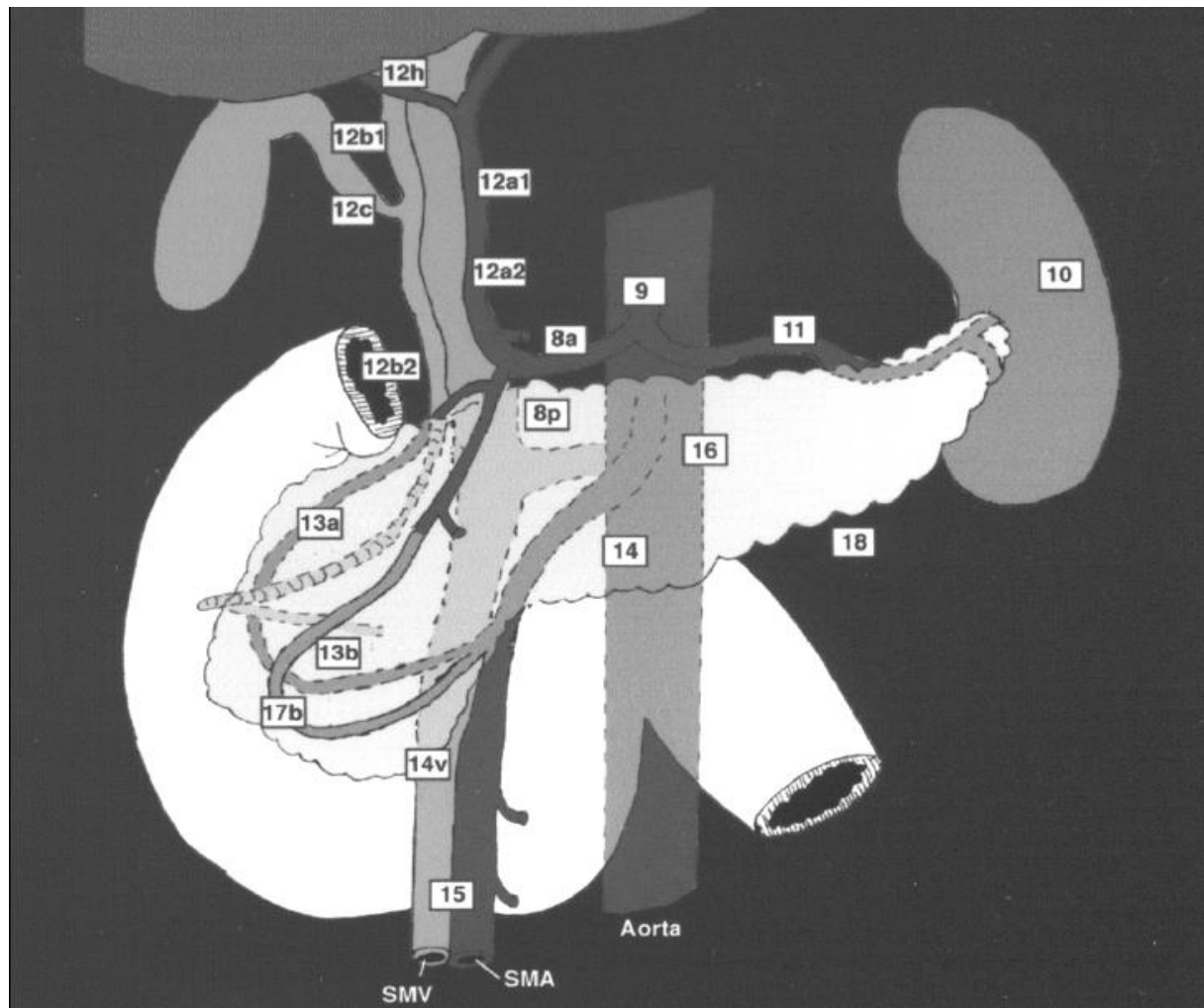


Bild 4. Lokalisering av de olika lymfkörtelstationerna enligt Japan Pancreas Society (JPS) (15, 16).

IV. Hantering av pankreasbiopsier

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

V. Information som ska ingå i patologutlåtandet

1. Duktalt adenokarcinom och dess varianter

Den *histologiska tumörtyper* anges enligt WHO:s klassificering (17). Duktalt adenokarcinom,

som motsvarar cirka 90 % av alla pankreastumörer, *graderas* som högt, medelhögt eller lågt differentierat, enligt kriterierna som beskrivs i tabell 3. Tumören graderas enligt det lägst differentierade området, utan hänsyn till dess förekomst (17, 18, 19).

De flesta duktala adenokarcinom är av pankreatobiliär typ även om intestinal typ (5-10%) också förekommer. Histologiska växtmönster såsom klarcelligt, storkörtligt, cystisk-papillärt eller av foamy-gland typ har till dags dato ingen bekräftad prognostisk signifikans och inkluderas inte i WHO:s klassifikation (17, 20).

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

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

*Den sammantagna graden bestäms av den parameter med högst grad (18).

Varianter av duktalt adenokarcinom, dvs adenoskvamöst karcinom, kolloid cancer, medullärt karcinom, odifferentierat karcinom och odifferentierat karcinom med osteoklastliknande jätteceller, är däremot viktiga att känna igen och rapportera då de i sitt kliniska förlopp kan skilja sig från konventionellt duktalt adenokarcinom (17). Det är också viktigt att bedöma huruvida en invasiv cancer har utgått från en intraduktal papillär neoplasi (IPMN) eller mucinös cystisk neoplasi (MCN) eftersom detta kan innebära en betydligt bättre prognos (se vidare nedan) (20)

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

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

Förekomst av invasivt karcinom mindre än 1 mm från en resektionsrand registreras som R1 och korrelerar starkt med överlevnaden (1, 2, 6, 21, 22). Om ett standardiserat protokoll med adekvat bäddning av vävnad tillämpas påträffas engagemang av resektionsytor i mer än 75% av fallen vid pankreascancer (6, 21, 22). Eftersom den anteriora pankreasytan motsvarar en äkta anatomisk yta snarare än en resektionsrand, måste denna yta

genombrytas av invasiv tumör (0 mm avstånd) för att ytan ska betraktas som engagerad (2,9). Huruvida tumörväxt i lymfkärl, vener, perineuralt eller i en lymfkörtel vid en resektionsyta skall betraktas som R1 är omdiskuterat. Om sådan ligger till grund för R1-klassifikation bör detta tydligt framgå av utlåtandet (9). Begreppen "radikal/icke-radikal" eller "kurativ/icke-kurativ" rekommenderas inte. Det förra syftar på en annan, mer omfattande kirurgisk åtgärd. I fråga om det senare måste man komma ihåg att resektion på grund av pankreascancer, även vid R0, nästan aldrig botar patienten.

Besvarande av operationspreparat vid pankreatiskt duktalt adenokarcinom *efter neoadjuvant behandling* ska omfatta en bedömning av tumörens regressionsgrad. Medan flera system för detta har föreslagits (översikt i 23), rekommenderas användning av ett fyra-gradigt system för utbredning av kvarvarande karcinom efter neoadjuvant behandling (tabell 4), eftersom det är enkelt och lätt att tillämpa (24). Acellulära mucinsjöar räknas inte som kvarvarande tumör men bör föranleda noggrant sökande efter viabla tumörceller. Efter neoadjuvant behandling bedöms inte differentieringsgraden hos kvarvarande cancer, eftersom denna påverkas av behandlingsinducerade förändringar. Det finns för tillfället inget adekvat, evidensbaserat kriterium för att rapportera resektionsytornas status. Man bör därför undvika att kategoriskt diagnostisera R0 eller R1, utan istället endast ange minimumavstånd. Förekomst av acellulära slemsjöar vid resektionsytorna bör beskrivas (9).

Tabell 4 (anpassad från 24):

Gradering av tumörregress efter neoadjuvant behandling av pankreascancer (enligt College of American Pathologists, 2016)

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

Differentialdiagnoser:

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

Fynd som talar för invasivt adenokarcinom (25):

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

Det stora flertalet duktala adenokarcinom uttrycker cytokeratinerna 7, 8, 18 och 19 (tabell 5). Andra markörer som kan påvisas är CEA (karcinoembryonalt antigen, monoklonalt och

polyklont), CA 19-9 och CA 125. Immunfärgning för SMAD4 visar bortfall i ungefär 55 % av duktala adenokarcinomer och bevarad infärgning i reaktiva gånger. Överuttryck av p53 förekommer i 50–75 % av duktala adenokarcinomer medan inmärkning för p16 saknas i 90 %. Man bör komma ihåg att dessa markörer inte alltid är tillförlitliga när det gäller att skilja mellan reaktiva förändringar och cancer, särskilt inte om de tillämpas på en enda körtel eller ett litet kluster med körtlar (t.ex. i biopsimaterial).

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

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

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

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

Intestinalt differentierad ampullcancer har visat sig ha bättre prognos än pankreatobiliärt differentierad (26). Intestinal differentiering förekommer inte endast vid ampullär cancer och pankreascancer utan även vid cancer i distala gallgången. Denna fenotyp medger därför inte exakt distinktion mellan de tre tumörtyperna. Intestinalt differentierade adenokarcinomer tenderar att vara CK20-, CDX2- och MUC2-positiva, medan pankreatobiliärt differentierade tumörer vanligen är CK7- och MUC1-positiva, men negativa för CDX2. Det finns i nuläget inte heller några immunhistokemiska markörer för att säkert skilja mellan pankreatobiliärt differentierad cancer utgången från ampulla, pancreas eller distal gallgång.

2. Pankreatisk intraepitelial neoplas (PanIN)

Denna lesion definieras som en icke-invasiv epitelproliferation i små pankreasgångar, som

kan vara premalign och utvecklas till invasivt duktalt adenokarcinom. Tidigare terminologi, såsom duktal hyperplasi, hypertrofi, metaplasi och dysplasi ska inte längre användas. PanIN har fram till nyligen indelats på följande sätt (27):

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

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

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

Vid ett konsensusmöte 2015 har rekommenderats en nyare terminologi med indelning i endast låggradig (tidigare PanIN-1A till 2) respektive höggradig (tidigare PanIN-3) PanIN (28).

Differentialdiagnosen omfattar huvudsakligen reaktiva epitelförändringar i pankreasgångar, invasivt adenokarcinom (i synnerhet på biopsimaterial) och cancerisering av gångar. PanIN är en mikroskopisk lesion som vanligen inte uppvisar äkta papiller och är av gastrisk, inte intestinal, typ (MUC1-, MUC5AC- och MUC6-positiv, MUC2-negativ). De sistnämnda egenskaperna underlättar särskiljande av PanIN från IPMN (se nedan) (29). En abrupt övergång från höggradigt dysplastiskt epitel till normalt epitel talar för cancerisering.

Förekomst av PanIN-3 vid transektionsytan ska rapporteras även om fyndets konsekvenser för behandlingen av patienten inte är tydliga för närvarande. Enligt en studie har PanIN-3 vid transektionsytan ingen prognostisk betydelse om pankreasresektionen utförs för duktalt adenokarcinom (30).

Eftersom PanIN-1 och -2 är vanliga hos befolkningen i allmänhet (31), i synnerhet i åldersgruppen över 50 år, kan inte förekomsten av dessa lesioner användas som belägg för att en cancer växande i pankreashuvudet har sitt ursprung i pankreas.

3. Intraduktal papillär-mucinös neoplas (IPMN)

Denna lesion karakteriseras, som namnet antyder, av en intraduktal, neoplastisk proliferation av mucinproducerande epitel som växer i papillära formationer. De två sistnämnda egenskaperna kan emellertid variera och områden med minimal mucinproduktion eller papillärknippen (papillary tufts) kan påträffas. Lesionen kan engagera huvudgången, sidogångarna eller båda. Den kan förekomma som en lokaliserad lesion, men är ofta multifokal och kan omfatta stora delar av, eller ibland hela, pankreas gångsystem. IPMN-lesioner kräver utförlig undersökning, ibland av hela lesionen, för att utesluta övergång in i invasivt adenokarcinom. Eventuella solida eller mucinösa områden ska prioriteras för provtagning. Fullständig bäddning kan behövas i vissa fall, särskilt i de som uppvisar omfattande höggradig dysplasi (31).

Distinktionen mellan IPMN av *huvudgångs-*, *sidogångs-*, och *blandad typ* baseras på kombinerad makro- och mikroskopisk undersökning. Nuvarande belägg visar att IPMN av sidogångstyp har en bättre prognos än huvudgångstyp.

Mikroskopiskt klassificeras IPMN i enlighet med den dominerande typen av neoplastiskt

epitel i *intestinal-, gastrisk (foveolär)-, pankreatobiliär-* och den sällsynta *onkocytära typen* (17) (tabell 6). Olika epiteltyper kan påträffas inom samma lesion. Den gastriska typen ses vanligen i sidogångs-IPMN.

Tabell 6 (modifierad från 17): Morfologiska och immunhistokemiska karakteristika vid olika typer av IPMN

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

Dysplasigraden vid IPMN fastställs efter graden av cytologisk och strukturell atypi och rapporteras som låggradig (tidigare låggradig och måttlig) eller höggradig (tidigare höggradig/carcinoma in situ). De äldre termerna "IPMN-adenom" och "IPMN-borderline" ska inte längre användas (28).

Dysplasigraden vid IPMN är ytterst viktig vid undersökning av intraoperativa fryssnitt från pankreatiska transektionsytan. Förekomsten av höggradigt dysplastisk IPMN kan leda till att man överväger utvidgad kirurgisk resektion. Ibland saknas till stor del gångepitelet i fryssnittet varvid alla alternativ för att visualisera eventuellt kvarvarande epitel bör uttömmas (nedsnittning och vändning av vävnadsblocken 180 grader). Om detta misslyckas ska möjligheten att undersöka ett nytt vävnadsprov diskuteras med kirurgen (32, 33).

IPMN är en makroskopiskt påvisbar lesion som mikroskopiskt omfattar äkta, välutvecklade papillära strukturer med en fibrovaskulär kärna. Förekomsten av rikligt med lumbinalt mucin och positiv immunhistokemisk inmärkning för MUC2 tyder snarare på IPMN än PanIN (34). Enstaka lesioner som är svåra att kategorisera (t.ex. av gastrisk typ med viss grad av papillär veckning och engagemang av sidogångar) beskrivs bäst genom att bara nämna förändringens storlek och dysplasigrad. Differentialdiagnosen vid IPMN omfattar även mucinös cystisk neoplasi (se nedan).

Malign transformation av IPMN kan innebära övergång i konventionellt adenokarcinom eller mucinös ("kolloid") cancer. Den senare har ett bättre utfall och är associerad med IPMN av intestinal typ, medan konventionellt duktalt adenokarcinom uppstår till följd av malign transformation av den pankreatobiliära eller gastriska typen.

En annan tumörentitet som karaktäriseras av intraduktal växt är *intraduktal tubulopapillär neoplasi (ITPN)*. Till skillnad från IPMN producerar denna tumör vanligtvis inte rikligt med mucin och förekommer ofta som flera, relativt välavgränsade, solida noduli inuti dilaterade gångar. Histologiskt visar dessa ett övervägande tubulärt eller kribriformt växtmönster och vanligen höggradig dysplasi men få eller inga papillära strukturer. Associerad invasiv cancer påträffas i cirka 40 % av fallen (17).

Vid rapporteringen av IPMN på operationspreparat rekommenderas att man anger lesionens

lokalisering, totala storlek, största cystans storlek och maximala diametern på pankreas huvudgång. Vid multifokala tumörer bör antalet foci, deras lokalisering och storlek beskrivas. Förutom dysplasi graden bör utbredningen av höggradig dysplasi om sådan föreligger anges som fokal (<25% av tumören), betydande (25-75%) eller diffus (>75%). Om huvudgången är engagerad rekommenderas att man anger längden och maximal diameter på tumörens engagemang. Hur mycket av tumören och omkringliggande parenkym som bäddats bör också ingå i svaret (35).

Vid samtidig invasiv cancer bör anges om denna står i förbindelse med IPMN-lesionen (utgår ifrån denna) eller om den är separat och på vilket avstånd den i så fall ligger från den intraduktala komponenten. För unifokal cancer bör den största diametern anges. För multifokal cancer vid IPMN bör både maximal storlek på största tumören och övergripande storleken på alla invasiva härdar noteras (36).

4. Mucinös cystisk neoplasi (MCN)

Över 95 % av patienterna med MCN är kvinnor och dessa är ofta yngre än de som drabbas av IPMN eller duktalt adenokarcinom. MCN är betydligt vanligare i pankreaskroppen och pankreassvansen än i pankreashuvudet. MCN är en solitär tumör utan förbindelse med gångsystemet. En viktig diagnostisk egenskap är förekomsten av stroma av ovarialtyp som vid immunfärgning är positivt för östrogen- (25 % av fallen) eller progesteronreceptorprotein (50–75 %). MCN är vanligtvis välavgränsade och omgivna av ett lager fibrös vävnad av varierande tjocklek. Dysplasin i det neoplastiska mucinösa epitelet graderas som låggradig (tidigare låggradig och måttlig) eller höggradig (tidigare höggradig/carcinoma in situ). De äldre termerna "MCN-adenom" och "MCN-borderline" ska inte längre användas (28). MCN kan med tiden övergå i invasivt adenokarcinom och bäddning av material ska därför utföras på samma sätt som beskrivs för IPMN (33, 37).

5. Seröst cystadenom (SCA)

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

6. Solid pseudopapillär tumör (SPT)

Denna tumör drabbar huvudsakligen kvinnor mellan 20 och 40 år. SPT är vanligen stora, välavgränsade tumörer uppbyggda av mjuk, solid vävnad som ofta uppvisar pseudocystisk degeneration och blödning. Mikroskopiskt består de av solida mattor av monomorfa medelstora tumörceller med enhetliga ovala kärnor och ibland kärnfårar. Degenerativa förändringar är framträdande och leder till att pseudopapiller bildas. Endokrina tumörer är den viktigaste differentialdiagnosen, vilken kan uteslutas immunhistokemiskt då vimentin, alfa-1-antitrypsin, progesteronreceptor, betakatenin (kärnfärgning), NSE (neuronspecifikt enolas) och CD56 uttrycks i SPT, medan färgning för synaptofysin och kromogranin A endast är positiv i en andel av tumörcellerna (25). Även om tumören recidiverar eller metastaserar (10–15 % av patienterna) är överlevnaden vanligtvis långvarig. Det finns inga dokumenterade morfologiska prediktorer för utgången.

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

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

8. Acinärzellskarcinom

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

Tabell 7 (modifierad från 17): Immunhistokemisk profil för vanliga pankreastumörer

Markör	Duktala neoplasier*	PanNET	Acinärzellskarcinom	Solid pseudopapillär tumör
CK8/18	++	++	++	F
CK19	++	+	-	-
Vimentin	-	-	-	+
Trypsin/kymotrypsin	-	-	++	-
Kromogranin	F	++	F	-
Synaptofysin	F	++	F	+
CD10	+	-	-	++
β-katenin (kärna)	-	-	+	++

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

* duktala neoplasier omfattar invasivt duktalt adenokarcinom, mucinös cystisk neoplasi, intraduktal papillär-mucinös neoplasi och serösa cystiska neoplasier.

9. Kronisk pankreatit

Kronisk pankreatit karaktäriseras av en kombination av förändringar: acinär atrofi, fibros och kluster av "nakna" Langerhanska cellöar som kan bli så stora att de påminner om endokrin neoplasi. Det kroniska inflammatoriska cellinfiltratet är vanligen lindrigt och spritt och inte sällan centrerat kring perifera nerver som ofta är kraftigt förstörade och talrika. Morfologin medger vanligen inte bedömning av etiologin, dvs. om den är alkoholrelaterad, tropisk, ärftlig eller idiopatisk. Följande former av pankreatit förekommer med distinkta morfologiska egenskaper (38):

Autoimmun pankreatit är en fibroinflammatorisk process med förmodad autoimmun etiologi som kan vara en del i en multipel organsjukdom. Pankreas kan vara diffust eller fokalt påverkad. Inflammationen är centrerad till huvudgången och interlobulära pankreasgångar som är deformerade och vars epitel kan vara veckat, deskvameras eller destruerat. Det finns två histologiska typer. I typ 1 innehåller det inflammatoriska infiltratet rikligt med plasmaceller (där många är IgG4+) och spridda esinofiler. Flebiter förekommer vanligen. I typ 2 påvisas

ett stort antal neutrofiler som kan orsaka epitel- och gångdestruktion (s k granulocytära-epiteliala lesioner, GEL) samt mikroabscesser. Flebiter saknas oftast och IgG4-positiva plasmaceller är sällsynta. I båda typerna är fläckvis distribuering av förändringarna vanliga. De flesta riktlinjer rekommenderar >10 IgG4+/HPF (biopsier) och >50 IgG4+/HPF (operationspreparat) som gränsvärde för typ 1 tillsammans med typiska histologiska fynd. Bedömning bör utföras i hot-spots och baseras på medelvärdet i tre räknade HPF (x40). En IgG4+/IgG-ratio på >40% har också föreslagits som kriterium (39).

Pankreatit i fåran mellan pankreas, gemensamma gallgången och duodenum (paraduodenal pankreatit, cystisk dystrofi av duodenum, paraduodenalväggscystor) förekommer. De inflammatoriska förändringarna är då begränsade till duodenalväggen som vetter mot pankreas och angränsande pankreasparenkym (pankreatikoduodenalfåran) samt runt och ovanför Vaters ampull. Duodenalväggen är oregelbundet förtjockad och förhårdnad samt innehåller ofta en eller flera cystiska kaviteter. Inflammationen sprider sig in i såväl periduodenalvävnad som angränsande pankreas. Histologiskt föreligger ektopisk pankreasvävnad i duodenalväggen liksom (cystiskt) dilaterade gångar, varav vissa har rupturerat och orsakat akut och kronisk inflammation i omgivningen. Alkohol är en utlösande faktor.

Pseudocystor är en vanlig komplikation till både akut och kronisk pankreatit. De saknar epitelyta och deras vägg består av inflammatorisk vävnad. Ofta är ingen förbindelse mellan lumen och gångsystemet identifierbar.

VI. Rekommendationer för rapportering

En standardiserad svarsmall rekommenderas, eftersom den underlättar en omfattande och enhetlig rapportering (länk till Karolinska Universitetslaboratoriets mall för rapportering av bedömning av tumörer i pankreas och periampullära området). Arbetet med att utforma en rikstäckande synoptisk svarsmall har påbörjats.

VII. SNOMED-koder (enligt WHO, 5:e upplagan, 2019)

T 59000 pankreas
 T 59100 pankreashuvud
 T 59200 pankreaskropp
 T 59300 pankreassvans
 T 99000 endokrina pankreas
 T 58700 Vaters ampull
 T 58000 extrahepatiska gallgångar
 T 58500 gemensamma gallgången
 T 64000 duodenum

M 81403 adenokarcinom
 M 85003 duktalt adenokarcinom
 M 85603 adenoskvamöst karcinom
 M 84803 kolloid cancer
 M 85103 medullärt karcinom
 M 80203 odifferentierat karcinom

M 69727 låggradig PanIN (tidigare PanIN-1A till 2)
 M 69728 höggradig PanIN (tidigare PanIN-3)

M 84530 intraduktal papillär-mucinös neoplasi (IPMN) med låggradig dysplasi (tidigare låggradig till måttlig)

M 84532 intraduktal papillär-mucinös neoplasi (IPMN) med höggradig dysplasi (tidigare höggradig)
 M 84533 M intraduktal papillär-mucinös neoplasi (IPMN) med övergång i invasivt karcinom

M 84700 mucinös cystisk neoplasi med låggradig dysplasi (tidigare låggradig till måttlig)
 M 84702 mucinös cystisk neoplasi med höggradig dysplasi (tidigare höggradig)
 M 84703 mucinös cystisk neoplasi med övergång i invasivt karcinom

M 84410 seröst cystadenom
 M 85503 acinärcellskarcinom
 M 89713 pankreatoblastom
 M 84523 solid pseudopapillär tumör
 M 85032 intraduktal tubulopapillär neoplasi (ITPN)
 M 33400 pseudocysta
 M 43000 kronisk pankreatit
 M 40000 + D47000 autoimmun pankreatit

VIII. Referenser

1. Jamieson NB, Glen P, Oien KA, Going JJ, Foulis AK, Dickson EJ, Imrie CW, Mckay CJ, Carter R. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010; 251:1003-1010.
2. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer- are we there yet? *Histopathology* 2008; 52:787–796.
3. Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *BJS* (Epub ahead of print, Apr 20; 2011).
4. Brierley, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *UICC: TNM classification of malignant tumours 8th edn*. Wiley-Blackwell, Oxford. 2017.
5. Verbeke CS, Knapp J, Gladhaug IP. Tumour growth is more dispersed in pancreatic head cancers than in rectal cancer: implications for resection margin assessment. *Histopathology* 2011; 59:1111–1121.
6. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *BJS* 2006; 93:1232–1237.
7. Verbeke C, Sheridan M, Scarsbrook A, Albazaz R, Smith A, Menon K, Guthrie A. How accurate is size assessment of pancreatic head cancers by radiology and pathology? *Pancreatology* 2010; 140:300.
8. Verbeke C, Löhr M, Karlsson JS, Del Chiaro M. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41:17-26. Epub 2014 Nov 15.
9. Campbell F, Cairns A, Duthie F, Feakins R. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. Royal College of Pathologists, www.rcpath.org (2017).
10. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas* 2006; 33:240–245.
11. Tomlinson J, Jain S, Bentrem J et al. Accuracy of Staging Node-Negative Pancreas Cancer. *Arch Surg* 2007; 142:767–774.
12. Strobel O, Hinz U, Gluth A, Hank T, Hackert T, Bergmann F, Werner J, Büchler MW. Pancreatic adenocarcinoma: number of positive nodes allows to distinguish several N categories. *Ann Surg*. 2015; 261:961-969.
13. Falconi M, Crippa S, Domínguez I, Barugola G, Capelli P, Marcucci S et al. Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes after curative resection of ampulla of Vater carcinoma.

Ann Surg Oncol. 2008; 15:3178-86. Epub 2008 Aug 20.

14. Hong SM, Cho H, Lee OJ, Ro JY. The number of metastatic lymph nodes in extrahepatic bile duct carcinoma as a prognostic factor. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:1177-83.
15. Japanese Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd English ed. Tokyo: Kanehara & Co, Ltd (2003).
16. Roche CJ, Hughes ML, Garvey CJ, Campbell F, White DA, Jones L, Neoptolemos JP. CT and pathological assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *AJR* 2003; 180:475–480.
17. WHO classification of tumours. Digestive system tumours. 5th edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon (2019).
18. Klöppel G, Lingenhal G, von Bulow M, Kern HF. Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation to growth and prognosis: studies in xenografted tumors and clinicopathological correlation in a series of 65 cases. *Histopathology* 1985; 9:841–856.
19. Lüttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Klöppel G. The grade of ductal pancreatic adenocarcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol* 2000; 191:154–161.
20. Campbell F, Verbeke CS. Pathology of the pancreas- a practical approach. London: Springer Verlag, 2013, pp111-151.
21. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F et al. Most pancreatic resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1651–1660.
22. Campbell F, Smith RA, Whelan P et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology* 2009; 55:277–283.
23. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A et al. Histologic grading the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma. A predictor for patient outcome. *Cancer* (Epub ahead of print; Oct 25, 2011).
24. Washington K, Berlin J, Branton P et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2010.
25. Hruban RH, Bishop Pitman M, Klimsta DS. Tumors of the Pancreas. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4. ARP Press (2007).
26. Robert PE1, Leux C, Ouaiissi M, Miguet M, Paye F, Merdrignac A, Delpero JR, Schwarz L, Carrere N, Muscari F, Gayet B, Dussart D, Hamy A, Regenet N. Predictors of long-term survival following resection for ampullary carcinoma: a large retrospective French multicentric study. *Pancreas*. 2014; 43:692-7.
27. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:579–586.
28. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Brosens LA, Fukushima N, Goggins M, Hruban RH, Kato Y, Klimstra DS, Klöppel G, Krasinskas A, Longnecker DS, Matthaei H, Offerhaus GJ, Shimizu M, Takaori K, Terris B, Yachida S, Esposito I, Furukawa T. A Revised Classification System and Recommendations. From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39:1730-41.
29. Matthaei H, Hong S-M, Mayo SC et al. Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic transection margin does not influence outcome in patients with R0 resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:3493–3499.
30. Sipos B, Frank S, Gress T, Hahn S, Klöppel G. Pancreatic intraepithelial neoplasia revisited and updated. *Pancreatology* 2009; 9:45–54.
31. Katabi N, Klimstra DS. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical and pathological features and diagnostic approach. *J Clin Pathol* 2008; 61:1303–1313.
32. Sauvanet A, Couvelard A, Belghiti J. Role of frozen section assessment for intraductal papillary and mucinous tumor of the pancreas. *WJGS* 2010; 2:352–358.
33. Cioc AM, Ellison EC, Proca DM et al. Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1169–1173.

2008; 52:539–551.

34. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:977–987.

35. Del Chiaro M, Verbeke C. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: reporting clinically relevant features. *Histopathology*. 2017; 70:850-860. Epub 2017 Jan 15. Review.

36. Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T, Basturk O, Zamboni G, Marchegiani G, Bassi C, Salvia R, Malleo G, Paiella S, Wolfgang CL, Matthaei H, Offerhaus GJ, Adham M, Bruno MJ, Reid MD, Krasinskas A, Klöppel G, Ohike N, Tajiri T, Jang KT, Roa JC, Allen P, Fernández-del Castillo C, Jang JY, Klimstra DS, Hruban RH; Members of Verona Consensus Meeting, 2013. Pathologic Evaluation and Reporting of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and Other Tumoral Intraepithelial Neoplasms of Pancreatobiliary Tract: Recommendations of Verona Consensus Meeting. *Ann Surg*. 2016; 263:162-77.

37. Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts. Pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:423–438.

38. Klöppel G, Adsay NV. Chronic pancreatitis and the differential diagnosis versus pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:382–387.

39. Campbell F, Verbeke CS. Pathology of the pancreas- a practical approach. Second Edition. London: Springer Verlag, 2021, pp114-115.

IX. Lista över förkortningar

KVAST: Kvalitets- och standardiseringskommittén

SMA: arteria mesenterica superior

SMV: vena mesenterica superior

IPMN: intraduktal papillär-mucinös neoplasi

MCN: mucinös cystisk tumör

HPF: Högförstoringsfält

X. Medlemmar i KVASt-studiegruppen

Namn	Telefon	E-post
Mikael Björnstedt	08-585 838 09	mikael.bjornstedt@ki.se
Olof Danielsson	08-585 878 56	olof.danielsson@sll.se
Carlos Fernandez Moro	08-585 834 92	carlos.2.fernandez-moro@sll.se
Sam Ghazi	08-585 879 70	sam.ghazi@sll.se
Hans Glaumann	08-585 800 00	glaumann@telia.com
Anna Nedkova	010-103 15 42	anna.nedkova@regionostergotland.se
Pehr Rissler	0461-734 36 0709-77 55 61	pehr.rissler@skane.se
Agata Sasor	0733-92 93 34	agata.sasor@med.lu.se
Liselotte Sten	031-342 60 20	lise-lotte.sten@vgregion.se
Alexei Terman	0709-18 09 30	

BILAGA 1

pTNM-klassifikation (enligt 8:e upplagan) (p för patologi)
TX primärtumör kan inte bedömas
T0 inga tecken på primärtumör
Tis carcinoma in situ (för pankreas inbegriper detta även PanIN-3)
NX regionala lymfknutor kan inte bedömas
N0 ingen metastasering till regionala lymfknutor
MX fjärrmetastas kan inte bedömas
M0 ingen fjärrmetastas
M1 fjärrmetastas (metastasering till icke-regionala lymfknutor registreras som M1).
Pankreas
T1 = 2 cm eller mindre i största dimension T1a = tumör 0,5 cm eller mindre i största dimension T1b = tumör mer än 0,5 cm och mindre än 1 cm i största dimension T1c = tumör mer än 1 cm men inte mer än 2 cm i största dimension
T2 = tumör mer än 2 cm men inte mer än 4 cm i största dimension
T3 = tumör mer än 4 cm i största dimension
T4 = tumör engagerar kärlen från truncus coeliacus, arteria mesenterica superior och/eller arteria hepatica communis
N1 = metastas i 1-3 regionala lymfkörtlar
N2 = metastas i 4 eller fler regionala lymfkörtlar
Vaters ampull
T1a = tumör begränsad till ampulla Vateri eller sfinkter Oddi
T1b = tumör invaderar utanför sfinkter Oddi (perisfinkterisk invasion) och/eller in i duodenum submucosa
T2 = tumör invaderar duodenum muscularis propria
T3 = tumör invaderar pankreas T3a = tumör invaderar 0,5 cm eller mindre in i pankreas T3b = tumör invaderar mer än 0,5 cm in i pankreas eller stäcker sig in i peripankreatisk vävnad eller duodenum serosa men utan engagemang av kärlen från truncus coeliacus eller arteria mesenterica superior
T4 = tumör med kärlengagemang av arteria mesenterica superior, truncus coeliacus, eller arteria hepatica communis
N1 = metastas i 1-2 regionala lymfkörtlar
N2 = metastas i 3 eller fler regionala lymfkörtlar
Extrahepatiska gallgångar, distala
T1 = tumör invaderar gallgångens vägg mindre än 5 mm
T2 = tumör invaderar gallgångens vägg mellan 5 och 12 mm
T3 = tumör invaderar gallgångens vägg mer än 12 mm
T4 = tumör engagerar kärlen från truncus coeliacus, arteria mesenterica superior och/eller arteria hepatica communis
N1 = metastas i 1-3 regionala lymfkörtlar
N2 = metastas i 4 eller fler regionala lymfkörtlar
Duodenum
T1 = Tumör invaderar lamina propria, muscularis mucosae eller submucosa

T1a = tumör invaderar lamina propria eller muscularis mucosae T1b = tumör invaderar submucosa
T2 = tumör invaderar muscularis propria
pT3 = tumör invaderar subserosa eller icke-peritonealiserad perimuskulär vävnad (retroperitonum) utan perforation av serosa
pT4 = tumör perforerar visceral peritoneum eller invaderar direkt andra organ eller strukturer (inkluderar andra slyngor av tunntarm, mesenteriet, retroperitoneum eller bukvägg via serosa, eller pankreas)
N1 metastasering till 1–2 regionala lymfknotor
N2 metastasering till 3 eller fler regionala lymfknotor