



”Oavsett operationens värde måste alla resecerade patienter följas upp för resten av livet, vilket måste ingå i screeningens förutsättningar.”

ETISK UTMANING ATT SCREENA ÄRFTLIG
pankreas cancer



Pankreascancer drabbar cirka 900 personer per år i Sverige. Endast 15–20 procent av de drabbade kan genomgå en kurativt syftande operation ("radikal kirurgi") och av dessa lever cirka var femte efter fem år. Detta trots att kirurgen har förbättrats och är mycket säkrare än bara för några årtionden sedan (i dag är den perioperativa mortaliteten cirka två procent på högvolycenter, och de som avlider är huvudsakligen de som för tio år sedan skulle ansetts inoperabla på grund av konkomittanta sjukdomar eller lokalt avancerade tumörer).

Kirurgins fortsatta utvecklingspotential är således begränsad och i avvaktan på effektiv farmakologisk behandling har hoppet stått till att ställa tidigare diagnos. När man nu kan avgränsa former av ärftlig pankreascancer är frågan om screening för tidig behandling av pankreascancer oundviklig.

ÄRFTLIG EXOKRIN PANKREASCANCER

Det finns två typer av ärftlig exokrin pankreascancer, dels som del av syndrom med kända mutationer, som Peutz-Jeghers, FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma) och BRCA2, dels som familjär ansamling av pankreascancer utan definierbara mutationer ("familjär pankreascancer"). Behandlingen av dessa cancrar skiljer sig inte från "vanlig" pankreascancer, men diskussionen kring eventuell uppföljning av anhöriga med hög risk för att utveckla pankreascancer skiljer sig i viktiga – och intressanta (inte minst ur etiksynpunkt) – avseenden från andra typer av screening.

Det kan konstateras att det finns flera sådana screeningprogram i exempelvis USA, Tyskland och England, men att det naturligtvis tar många år innan det föreligger några resultat som man kan basera svenska program på. Det bör särskilt understrykas att de oftast citerade screeningförsöken kommer från Seattle, där man har en grupp patienter med en speciell mutation ("palladin") där i princip alla mutationsbärarna får pankreascancer. Denna mutation är inte känd i resten av världen och för svenska förhållanden är oftast livstidsrisken för pankreascancer i utpekade grupper snarare i storleksordningen 5, 10 eller 20 procent.

Sedan man kunnat börja avgränsa former av ärftlig pankreascancer är frågan om screening för tidig behandling av pankreascancer oundviklig. I USA, England och Tyskland finns redan screeningprogram för ärftlig pankreascancer. Men det innebär en etisk utmaning. Här resonerar professor **Åke Andrén-Sandberg**, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, kring för- och nackdelar för den förhållandevis unga grupp patienter som kan drabbas av ärftlig pankreascancer efter en nationell svensk konsensuskonferens.

••• pankreascancer

När man initierar ett screeningprogram har det som mål att upptäcka cancer eller precancerösa tillstånd tidigt för att kunna bota de drabbade innan de fått spridd sjukdom. Eftersom det inte finns någon kemoprevention för pankreascancer innebär det att man i dag måste lita till kirurgi.

Att påvisa små pankreascancrar är med tillgängliga metoder inte lätt och om man sätter målet att förhindra 95 procent av cancrarna innebär det att man måste operera också på mycket vaga indikationer. Varje förändring som ökar i storlek på MR eller endoskopiskt ultraljud måste betraktas som en potentiell cancer och föranleda diskussion på en multidisciplinär cancerföredragning med frågeställning: Resektion eller inte?

Om man då har vida indikationer för kirurgi är det sannolikt att man kan rädda flertalet patienter med ärftlig sjukdom att få manifest och spridd pankreascancer, men det är också sannolikt att man opererar många som vid preparatundersökning visar sig ha benigna förändringar som inte är precancerösa. Om man å andra sidan begränsar indikationerna kommer man sannolikt att missa fler botbara cancrars första stadium.

Etikproblemet blir då att finna rätt avvägning mellan att förebygga död i pankreascancer och att operera patienter ”i onödan”. Om en patient botas från cancer kan det kanske uppvägas av att någon annan ”betalar priset” genom att opereras på retrospektivt sett fel indikation. Flertalet pankreatologer kan nog acceptera en sådan matematik, men om kvoten blir en botad mot flera onödigt opererade måste det finnas en bortre, acceptabel smärtgräns. Är den en mot två, en mot fem, en mot tjugo eller fler?

Det finns inget rätt svar, men båda extremerna blir orimliga.

”Ärftlig pankreascancer har förhållandevis begränsade förutsättningar för screening.”

BETYDANDE KOMPLIKATIONSRIK

Problemet komplexitet ökas dessutom av att pankreaskirurgi är behäftat med en betydande komplikationsrisk. Kirurgin i sig är tekniskt svår – kanske den mest komplicerade buk- kirurgin i rutinsjukvård – och då man dessutom opererar i ett organ vars uppgift är att producera enzymer som bland annat bryter ner kött är det lätt att förstå att varje läckage av pankreassaft i det postoperativa förloppet kan sluta med katastrof.

I dag avlider en eller två patienter av 100 av operationskomplikationer (hälften av blödningar eller abscesser och hälften av hjärtinfarkter eller andra internmedicinskt behandlingsbara sjukdomar), men 30–50 procent av patienterna drabbas av postoperativa komplikationer som alltid är potentiellt livshotande och alltid kräver behandling av högsta expertis och ofta på intensivvårdsavdelning. Om någon enda individ avlider i sviterna av en ”onödig” resection är med all sannolikhet hela den potentiella vinsten av screening förlorad.

Utöver detta får alla opererade någon form av resttillstånd även efter det att de tillfrisknat. Teoretiskt borde alla med ärftlig belastning för pankreascancer genomgå en total pankreatektomi, men det medför alltid en mycket svårreglerad (”brittle”) diabetes eftersom patienterna då inte bara blir av med insulinproduktion utan också de motregulerande hormonerna glukagon och somatostatin.

Både totalt och partiellt pankreatektomerade patienter får dessutom ett insufficient näringsupptag (avsaknad av pankreasproducerat lipas och urkoppling av duodenum efter operation). Till betydande del kan detta kompenseras med perorala pankreasenzymer, men om patienterna inte tar dem adekvat får de extremt illaluktande steatorré och brist på fettlösliga vitaminer och även med adekvat enzymintag har de svårt att ta upp tillräckligt med näring och förblir magra och mer kraftlösa än tidigare. I dag klarar nästan alla i arbetsför ålder sitt tidigare arbete, men livskvaliteten förblir alltid påverkad.

Livskvalitetsnedsättningen blir bestående och drabbar dessutom en förhållandevis ung population, vilket är illa nog om man blivit botad från cancer, men är svårt att acceptera om man blivit opererad ”i onödan”. Oavsett operationens värde måste alla resecerade patienter dessutom följas upp för resten av livet, vilket måste ingå i screeningens förutsättningar.

GENERELLA SCREENINGPROBLEM

Screening definieras som att man undersöker asymtomatiska individer för en viss sjukdom. Helst vill man då ha en avgränsad riskgrupp, men vid cervix-, bröst- och prostatacancer utgörs avgränsningen exempelvis enbart av könstillhörighet. Den idealiska screeningen kan å andra sidan exemplifieras med medullär tyroideacancer, där man har en mycket begränsad riskgrupp och ett enkelt blodprov (calcitonin) som tydligt indikerar tumörer redan i mycket tidigt, botbart stadium.

Ärftlig pankreascancer har förhållandevis begränsade förutsättningar för screening. Av de cirka 900 årliga fallen i Sverige av exokrin pankreascancer kan 5–10 procent av patienterna beräknas klassas som ärftliga, men i de riskgrupper man kan avgränsa kommer endast en mycket liten del att ha en livstidsrisk som överstiger tio procent för att utveckla cancer.

Screening för pankreascancer i dag innebär att man årligen gör MR med MRCP (MR-cholangio-pankreatikografi), och att man börjar tio år före den ålder som den släkting som fått pankreascancer vid lägst ålder i släkten fått sin cancer (undantag finns). Detta innebär emellertid betydande kostnader och resursutnyttjanden eftersom det kan vara många riskpersoner till varje indexperson.

Utöver bildundersökningar görs ofta genetiska tester, vilka visserligen är av engångskaraktär, men som förhoppningsvis kommer att utvecklas i takt med nyvunna forskningsresultat, och då också kommer att ge nya kostnader. Det är svårt att motivera för individer med hög statistisk risk för dödlig pankreascancer att man inte skall göra vad man kan för att stoppa cancer, men rimligen finns det också här en bortre smärtgräns där alternativ användning av resurserna är uppenbart bättre ur samhällsynpunkt.

Ett grundläggande problem vid införandet av ny screening är att man inte med säkerhet kan förutsäga utfallet, vilket egentligen innebär att man rekommenderar friska, asympto-

matiska personer att vara med om något man inte med säkerhet vet är av värde. Visst, det finns statistiskt underbyggda förhoppningar att screeningen är av värde, men dels kommer verklig utvärdering att kunna göras först om många år, dels kommer man aldrig att kunna genomföra några randomiserade studier (praktiskt och etiskt) och därför aldrig kunna jämföra med hur det gått om screeningen inte införs. Att samtidigt rekommendera individer att delta i screeningen och ärligen tala om att man inte vet deltagandets värde kräver mycket av screeningen ledare.

Visserligen finns det en stor efterfrågan på screening för en rad sjukdomar, men inte sällan har de som önskar bli undersökta större förhoppningar än vad som är möjligt att uppfylla. Ett annat generellt problem är att man "medikaliserar" friska människor, som annars hade kunnat leva ett liv utan tanke på egna sjukdomsrisker (å andra sidan kanske några blir tryggare av att veta att de deltar i ett genomtänkt screeningprogram).

Asymtomatiska personer påminns dock påtagligt om att de kan komma att bli sjuka senare, vilket i flertalet fall aldrig kommer att vara till någon nytta för den enskilda individen och i vissa fall vara direkt skadligt. Att förstå att man har en risk att få en dödlig sjukdom kan ge betydande psykologisk ne-

gativ påverkan, och även psykiskt starka måste när de går till sina undersökningar inse att det finns allvarliga skäl för screeningen.

En inte obetydlig del av de screenade kommer att visa sig ha förändringar i bukspottkörteln, som visserligen inte behöver opereras bort men som måste utredas vidare, och i vart fall noggrant följas upp. Om det så småningom visar sig att förändringarna inte alls var cancerrelaterade kan man konstatera att man skapat mycket oro och ångslan utan att åstadkomma något positivt.

KONSENSUSMÖTE NOVEMBER 2011

Den 24–25 november 2011 hölls en svensk konsensuskonferens kring ärftlig pankreascancer med deltagare av både kliniska genetiker och kliniker. Ett principprogram som inte bara beaktade medicinska utan också etiska och ekonomiska aspekter utarbetades. Det kommer att sändas på remiss till Läkaresällskapets berörda sektioner och förhoppningsvis skall man sedan kunna anta nationella riktlinjer för uppföljning av asymtomatiska individer med kraftigt förhöjd risk att utveckla pankreascancer.

Förhoppningen är att riktlinjerna skall vara godkända och tillgängliga senast under andra hälften av 2012.

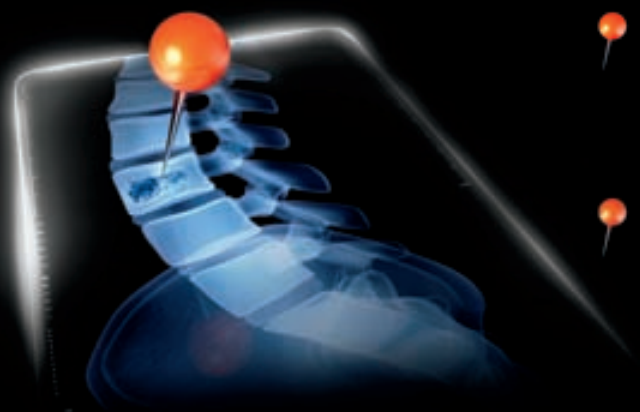
ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, PROFESSOR I KIRURGI, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE
AKE.ANDREN-SANDBERG@KAROLINSKA.SE



NYHET

Den 13: juli godkände Europakommissionen XGEVA[®], en fullt human monoklonal antikropp, för vuxna patienter med skelettmastaser från solida tumörer¹.

I studier har XGEVAs[®] effekt och säkerhet utvärderats i jämförelse med Zometa[®] (zoledronsyra):



Tiden till en första och efterföljande skelettrelaterade händelser var signifikant längre hos patienterna som behandlades med XGEVA[®], jämfört med Zometa[®] 1-3

XGEVA[®] administreras som en subkutan injektion var 4:e vecka. Kontroller av njurfunktion anses inte behövas under behandling med XGEVA[®] 1

XGEVA[®](denosumab) R_x EF 120 mg injektionsvätska, lösning. ATC kod: M05BX04

Indikation: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumén; 13 juli 2011

AMGEN
Oncology

Gustav III:s Boulevard 54,
169 27 Solna, 08-695 11 00
DMO-SWE-AMG-342-2011/AUG

Referenser:

1. XGEVA[®] Produktresumé, Amgen juli 2011, www.fass.se
2. Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132–5139
3. Fizazi K, et al. Lancet. 2011;377:813–822

XGEVA[®]
(denosumab)