

# Vilka grupper ska screenas för ärftlig pankreascancer?



Under de senaste åren har det framkommit många nya fakta om ärftliga faktorer för utveckling av exokrin bukspottkörtelcancer, samtidigt som patienter och deras anhöriga ställer allt fler frågor avseende risken för anhöriga till pankreascancerpatienter att få samma sjukdom. Här sammanfattar överläkare **Åke Andrénsandberg**, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset de vetenskapliga rönen och ställer dem mot den kliniska vardagen: När skall man screena anhöriga genetiskt?

**M**edan huvudparten av all pankreascancer uppkommer hos patienter utan ärftlig belastning finns det en liten andel personer som inte har någon känd pankreassjukdom men som statistiskt sett har betydande riskfaktorer för att få cancer i bukspottkörteln. I första hand att det finns flera nära anhöriga med sjukdomen

eller någon nära anhörig som insjuknat vid låg ålder eller att man påvisat en genetisk mutation där man vet att risken för pankreascancer är kraftigt förhöjd. Till detta kan sedan fogas andra riskfaktorer som ger en ökad risk för sjukdomen.

Också cystiska pankreaslesioner kan uppmärksammas som en riskfaktor ef-

tersom de definitivt har ett premalignt status. Deras naturalhistoria är ur vetenskaplig synvinkel betydligt bättre undersökt än vanlig pankreascancer, och det finns därför mer statistiska data att förhålla sig till samtidigt som det är en mycket stor kvantitativ grupp varför de diskuteras som ett särskilt kapitel.

*”Screening för högriskpatienter handlar i princip bara om adenocarcinom i pankreas, och då i ett stadium när sjukdomen fortfarande är resektabel och förhoppningsvis kurabel.”*

**HÖGRISKGRUPPER SOM BÖR SCREENAS**

Vid en internationell konsensuskonferens 2012 fastslogs vilka patienter som i dag bör erbjudas screening för pankreascancer<sup>1</sup>:

- Ärftlig pankreascancer, det vill säga individer med minst två förstagsgradsläktingar (syskon, far eller mor, eller deras föräldrar – samt egna barn, vilket dock är osannolikt) som fått diagnosen pankreascancer av adenocarcinomtyp utan att ha någon känd genetisk mutation av de sorter som anges nedan. Dessutom kan övervägas screening om en förstagsgradsläkting insjuknat med pankreascancer före 50 års ålder.
- Patienter med Peutz-Jeghers syndrom.
- Personer med p16-mutation.
- Personer med BRCA2-mutation.
- Mutationsbärare för HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) med minst en nära släkting med pankreascancer.

Utöver detta kan man överväga screening av individer med andra specifiserade genetiska mutationer, exempelvis vid melanom och ovariecancer, men i dessa fall måste speciella överväganden göras. I Seattle har påvisats en genmutation (PALB2) som finns i några familjer och som ger en mycket hög risk för pankreascancer, men något sådant fall är ännu inte känt från Skandinavien.

Kronisk pankreatit medför i fallkontrollstudier vanligen en 2-4 gånger ökad risk för pankreascancer medan kohortstudier vanligen indikerar en tiofalt ökad risk. Dessa patienter har emellertid vanligen en mycket komplex sjukdomsbild med alkohol- (och nikotin-) missbruk som en del av sjukdomen. Denna sjukdomsbild innefattar också nutritionssvårigheter med sekundära yttringar, sociala och ekonomiska problem, överförbrukning av analgetika på grund av lång-

varig smärta, etc. Dessa patienter lämpar sig därför knappast för någon screening – utom i undantagsfall – utan man bör inrikta sig på att ge den hjälp man kan för de symtom de redan har.

Ytterligare en grupp med kraftigt ökad risk för pankreascancer är patienter med hereditär pankreatit, liksom de med tropisk pankreatit i exempelvis Indien. Också dessa patienter tillhör grupper med mycket speciella problem och de kommer i så gott som alla fall att stå under en ständig diagnostisk och terapeutisk övervakning varför särskild screening knappast blir aktuell – dock skall varje läkare som behandlar kategorin vara medveten om den ökade cancerrisken och ta med den i det övriga uppföljningsprogrammet.

**MÅL FÖR SCREENING**

Om man skall rekommendera någon övervakningsplan, ”screening”, för högriskpatienter för pankreascancer är det viktigt att ha preciserat vilken sjukdom man letar efter. Det handlar i princip bara om adenocarcinom i pankreas, och då i ett stadium när sjukdomen fortfarande är resektabel och förhoppningsvis kurabel, det vill säga en pankreascancer utan metastasering och med liten utbredning.

”Early cancer” är en term som oftast används, men som tyvärr inte är kliniskt användbar eftersom den inte kan definieras. Stadium I är ett bättre definierat uttryck, eftersom då en storleksangivelse kombineras med ett angivande av lymfkörtelstatus. Kanske hade det varit ännu bättre att fastslå att man letar efter PanIN grad 3 (pancreatic intraepithelial neoplasm grade 3), icke invasiva dysplastiska förändringar som i princip är ett förstadium som alltid leder till cancer. PanIN grad 1 och 2 utvecklar sig däremot så sällan till pankreascancer att det i dagsläget aldrig kan vara kostnadseffektivt att leta efter dem, och att oron på

grund av en övervakning tenderar att bli större än det positiva utfallet.

Emellertid har vi i dag mycket begränsade möjligheter att ställa diagnosen PanIN 3 eller cancer in situ i pankreas förutom på histologiska preparat, varför målet tills vidare bör vara att leta efter pankreascancer i stadium I.

Avseende de dysplastiska förändringarna är de mer vanligt förekommande per volymenhet i bukspottkörtelns huvud än i kropp och svans. Dessutom ökar frekvensen med åldern. Det finns undersökningar av operations- och obduktionsmaterial som klart visar en progression av antalet PanIN och graden, från grad 1 till grad 3, vid kronisk pankreatit, jämfört med anamnestic och morfologiskt friska pankreaskörtlar, och i ännu högre grad vid pankreascancer.

I en studie hade 16 procent av alla ”kontrollkörtlar” PanIN 1-2 men ingen PanIN 3, 60 procent av de med kronisk pankreatit hade PanIN 1-2 och 4 procent hade PanIN 3 samt 82 procent av de med pankreascancer hade utanför själva cancerområdet PanIN i olika grader, varav hälften var PanIN 3.

Med vilken hastighet PanIN 1 eller 2 utvecklar sig till PanIN 3 respektive tidsperspektivet från PanIN 3 till cancer in situ och invasiv cancer är dock fortfarande väsentligen okänt. En enda studie har gjort en uppskattning av risken för utveckling och bedömde att det var en procents risk att patienter med enbart PanIN 1 eller 2 senare utvecklade invasiv cancer (vilket skall ställas mot den årliga incidensen kring 10 per 100 000 i Sverige).

**KRÄVS VETENSKAPLIG GRUND**

För flertalet patienter finns det knappast någon gräns för vad de är beredda att underkasta sig ur övervakningssynpunkt inför den ökade risken att få pankreascancer. Det är då viktigt att dels sätta in screening i ett samhällsperspektiv (an-

vänds resurser på ett rimligt sätt) och ett individperspektiv (vilka psykologiska effekter har screeningen och vad kan man lova respektive inte lova patienten), dels se screening av högriskpatienter i ett evidensperspektiv – inget bör göras rutinmässigt utan att det finns rimlig grad av bevisning för att det är vettigt eller görs under vetenskapsliknande former (exempelvis prospektiva studier) så att man kan dra slutsatser av verksamheten.

Det bör också påpekas att utfallet i vetenskapliga rapporter av screening för pankreascancer i högriskpopulationer ger mycket olika sifferresultat: från 1,3 till 76 procent positiva utfall. Detta beror dock i första hand på hur man definierar ”positivt resultat.” Om man enbart tar med de fall där man med screening kunnat diagnostisera PanIN grad 3, cancer in situ eller pankreascancer stadium I blir utfallet högst någon procent, medan om man tar med IPMN (intraduktal papillär mucinös neoplas) och andra cystiska förändringar så kan utfallet bli mycket högt siffermässigt – dock utan att detta med stor sannolikhet inneburit något positivt för patienterna.

Med alla de behandlingsprotokoll som finns i dag är risken för överbehandling mycket stor, och om man påbörjat screening är det mycket svårt – och kanske inte rätt – att backa från fortsatta, invasiva undersökningar. I de stora amerikanska och tyska screeningprogrammen har angivits en mortalitet i 1–2 procent av fallen i samband med överdiagnostiska ingrepp, vilket således nästan går jämnt upp med vinsterna.

#### RISKBEDÖMNING

I dag finns statistiska riskbedömningar tillgängliga där man för varje individ – då främst inom högriskgruppen – kan ange en procentsiffra för risken att under en normal livslängd utveckla pankreascancer. För att screening då skall vara kostnadseffektiv (även med ett högt pris satt på varje ökat levnadsår) krävs vanligen en livstidsrisk på över 15 procent – då inräknas också de cancrar som inträffar vid så hög ålder där cancerbehandlingen av andra skäl än maligniteten i sig bara skulle behandlas konservativt.

Från amerikanska center har rapporterats att man vid suspekta förändringar i pankreas vid endoskopiskt ultraljud

(EUS) eller magnetröntgen (MR) gjort laparoskopiska svansresektioner eller centrala pankreasresektioner i diagnostiskt syfte. Man har då naturligtvis fått en diagnos på den misstänkta förändringen, men man har därutöver fått en stor bit pankreasvävnad för undersökning där man kunnat leta efter PanIN grad 3 eller mer.

Det har då visat sig att de makroskopiska förändringarna vanligen varit godartade, men att man i den makroskopiskt till synes friska pankreasvävnaden funnit multifokal PanIN 3 med och utan cancer in situ. I denna högriskgrupp bland patienterna med hög risk har man i flera fall gjort total pankreatektomi efter noggrann diskussion på multidisciplinära konferenser och efter diskussion med patienter och anhöriga.

*”För flertalet patienter finns det knappast någon gräns för vad de är beredda att underkasta sig ur övervakningssynpunkt inför den ökade risken att få pankreascancer.”*

#### FÖRSLAG PÅ SCREENINGMETOD

De institutioner som har framlagt resultat av screening av individer med hög risk för pankreascancer har alla använt något olika metoder, vilket kan tänkas bero på olika ekonomiska förutsättningar, metodernas tillgänglighet och screeninggruppens sammansättning. Ett annat troligt alternativ är att man inte kan påvisa någon säker skillnad med olika metoder. I dag kan man inte på vetenskaplig grund säga att en metod definitivt är överlägsen en annan.

Däremot finns konsensus om när man skall påbörja ett screeningprogram: 15 år tidigare än den ålder då den yngste pankreascancersläktingen insjuknade – vanligen innebär detta kring 40-årsåldern. Det råder också konsensus om att inte screena barn för mutationer även vid hög risk för pankreascancer senare i livet, utan att vänta åtminstone tills barnet uppnått 18-årsålder och kan förstå vad screening innebär (positiva fynd respektive falskt positiva och falskt negativa svar).

Dessutom finns det konsensus om att man skall upphöra med screening den dag man bedömer att patienten inte längre har kroppsliga eller mentala reserver att klara av en pankreasresektion med eller utan komplikationer av ”normal” art. I en grupp personer som genomgått screening under ett eller flera decennier kan det vara svårt att avsluta uppföljningen utan att åsamka patienten psykisk skada, med det finns då rimliga evidens att årliga samtal med patienten och blodprovstagning inriktat på nytillkommen diabetes kan ha ett viss värde, både för att dämpa patientens oro och för att det kan avslöja nya fall av pankreascancer.

Det tidigare nämnda konsensusmötet, vars resultat publicerades 2013, rekommenderade att man skall använda MR och/eller EUS som screeningverktyg.

I USA har de större, vetenskapligt inriktade screeningprogrammen i allmänhet baserats på EUS, medan i Europa inte bara EUS använts utan också MR (Giessen) och ERCP (endoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi) med cytologisk undersökning (Liverpool).

Vetenskapligt kan man fastställa att EUS är ett känsligare instrument än MR för att finna suspekta pankreasförändringar, men samtidigt måste beaktas både att EUS är mycket beroende av hur skicklig den som undersöker är och att frekvensen feldiagnoser är förhållandevis hög (visavi MR); fokal fibros (kronisk pankreatit) och benigna endokrina tumörer kan inte skiljas från premaligna förändringar med tillräcklig grad av säkerhet.

CEA (carcinomembryonalt antigen) har inget värde som screening av tidig pankreascancer, och värdet av upprepade mätning av CA 19-9 (cancerassocierat antigen) är diskutabelt.







På Karolinska sjukhuset har patienter som uppfyllt kriterierna för screening för pankreascancer alltid först fått de genetiska förutsättningarna belysta och redovisade på avdelningen för klinisk genetik. Därifrån har de sedan gått vidare till sektionen för övre abdominell kirurgi vid Gastrocentrum kirurgi där den praktiska uppföljningen skett. Man har då inte haft tillräcklig tillgänglighet för vare sig magnetkameraundersökning eller endoskopisk ultraljud (dessutom har graden av invasivitet då ifrågasatts) utan förlitat sig på CT av högsta kvalitet.

Dessutom har CA 19-9 och några andra rutinblodprov tagits och forskningsprover för genetik avsedda främst för kronisk pankreatit tagits (såvida det inte förelegat särskild indikation för andra mer specificerade genetiska tester). Om alla tester då varit normala har patienten kallats för ny undersökning var tjugofjärde månad med ny CT och test av CA 19-9. Om något patologiskt fram-

kommit har patienten diskuterats på den veckovisa multidisciplinära pankreaskonferensen. Utfallet av undersökningarna enligt ovan har hittills (som-maren 2013) varit mycket magert, med någon patient opererad för förändringar som visat sig endast vara PanIN 2 och några patienter som utretts för bifynd från andra organ, vilka dock inte visat sig vara asymtomatiska maligniteter. Det bör dock tilläggas att många av patienterna upprepat uttryckt en tacksamhet över att bli uppföljda på ett systematiskt sätt.

#### FRAMTIDSPERSPEKTIV

För framtiden är utvecklingen av mer sensitiva metoder att förvänta, inte minst vad gäller biomarkörer mätbara i blod. Dessa kan hjälpa till att snäva in den grupp av patienter som bör undersökas mer invasivt, varvid ERCP ger en möjlighet till att optiskt inspektera pankreas huvudgång ("Spy-glass") och att få

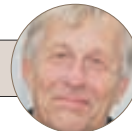
pankreassaft för cytologisk undersökning.

Dessutom kan man använda EUS med finnåls- och mellannålspunktion för cytologi/histologi mer frikostigt när indikationen stärkts. Därutöver finns det stark anledning att tro att icke-invasiva metoder som MR, CT och PET ytterligare kan utvecklas för mer sofistikerad diagnostik. Det är möjligt att också tester inriktade mot förstadier av diabetes i framtiden kan bidra i screeningen av dold pankreascancer.

#### REFERENS

1. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijdt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M; International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013; 62: 339-47

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



## HOPP & FRAMSTEG 2013

### Kom och träffa världsledande forskare inom barncancer!

Vi bjuder in till en populärvetenskaplig mötesplats där vi berättar om de resultat som barncancerforskningen hittills har uppnått, och om vilka utmaningar som återstår.

Du får bland annat träffa och ställa frågor till våra forskare. Aron Anderson, som överlevt sin barncancer, inspirerar och berättar om sitt liv som elitidrottare. Sofia Wistam är konferencier och på torget bjuder vi på enkla tilltugg.

Självklart finns även jag på plats.

Välkommen!

Olle Björk  
Generalsekreterare Barncancerfonden  
och professor i barnonkologi



**När:** Onsdag 6 november kl 16.00-19.00

**Var:** World Trade Center, Stockholm  
*Begränsat antal platser. Först till kvarn.*

**Program och anmälan på:**  
[barncancerfonden.se/hopp-framsteg](http://barncancerfonden.se/hopp-framsteg)



Pg 90 20 90-0

onkologi i sverige nr 5-13 23