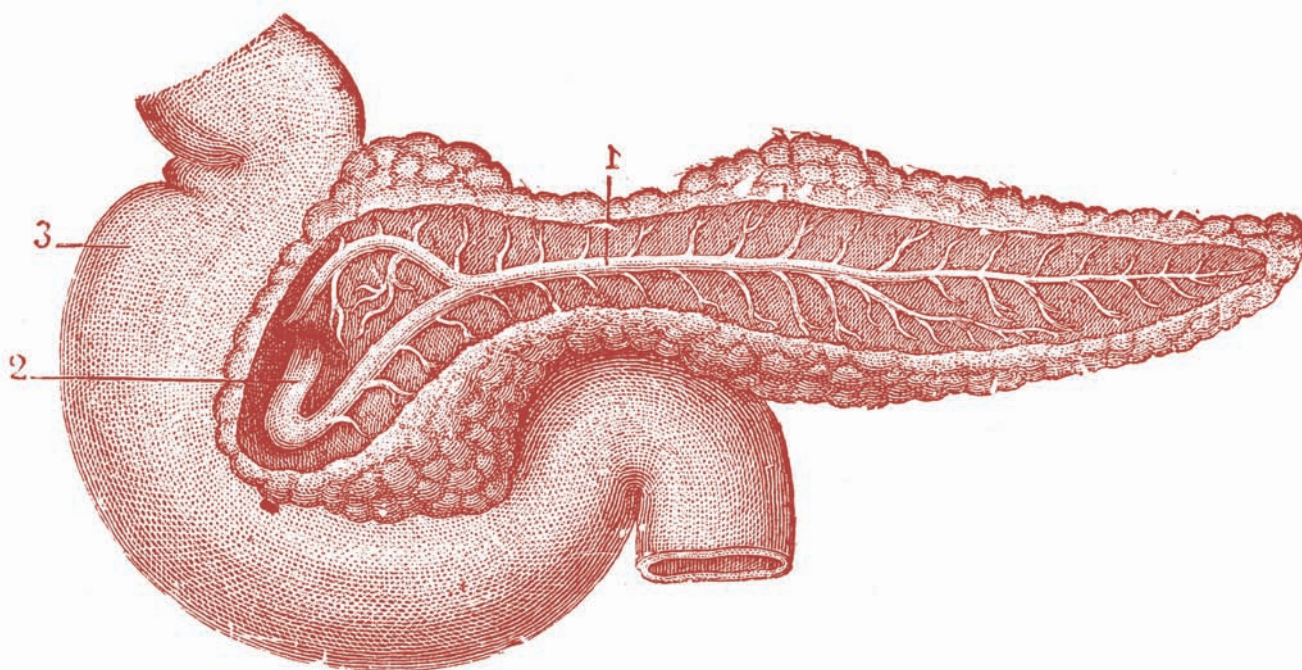


Pankreascancer –

(2nd World Pancreatic Cancer Day)



Idag saknas metoder för tidig diagnostik av pankreascancer. Hopp sätts till att identifiera riskgrupper, proteinanalys av blod och riktad behandling. Dagen inleddes med föreläsningar och diskussion för "professionen". På eftermiddagen bjöds allmänheten in för att få en uppdatering om ämnet och en blick in i framtiden. **Daniel Ansari**, MD, PhD och **Roland Andersson**, professor Kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus rapporterar från mötet.

INTRODUKTION – UTMANINGEN

Den 13 november 2015 hölls "2nd World Pancreatic Cancer Day" i Lund. Professor Roland Andersson, professor i kirurgi vid Skånes Universitetssjukhus (SUS) var initiativtagare till mötet. Han öppnade mötet med att beskriva den utmaning vi står inför med pankreascancer som en av våra dödligaste cancerformer. Årligen får cirka 1000 individer i Sverige diagnosen pankreascancer. Under de senaste fyra decennierna har långtidsöverlevnaden för pankreascancer inte förbättrats nämnvärt. I början av 1980-talet var 5-årsöverlevnaden 1-2

% och idag är den 5-6 %. Det saknas metoder för tidig diagnostik och i de allra flesta fall upptäcks sjukdomen i avancerat tumörstadium. Enligt senaste Cancerfundsrapporten dör det fler patienter i pankreascancer än i exempelvis bröstcancer. Pankreascancer utgör för närvarande fjärde orsak till död i cancer, men förväntas redan år 2020 att segla upp som andra orsak till död i cancer, efter lungcancer, enligt internationella framtidsrapporter. Pankreascancer orsakar förutom enormt lidande för patienter och anhöriga även betydande kostnader

idag och imorgon

för samhället, beräknat till 10 miljoner EUR/1 miljon invånare och år i Sverige. Stadium vid diagnos avgör prognosen. Kirurgisk resektion med adjuvant kemoterapi erbjuds till patienter med stadium I-II pankreascancer (10-15 % av alla) och är associerad med en medianöverlevnad på 22 månader. Lokalt avancerad sjukdom (stadium III) utgör cirka 30 % av alla patienter med pankreascancer och dessa patienter behandlas vanligtvis med palliativ kemoterapi/ radiokemoterapi med en medianöverlevnad på 7-8 månader. Pankreascancer med fjärrmetastaser (stadium IV) utgör cirka 60 % av alla patienter och dessa patienter erbjuds palliativ kemoterapi, men på grund av nedsatt allmäntillstånd är det knappt hälften av dessa patienter som är i skick att få behandling och medianöverlevnaden är cirka 4 månader. Den totala medianöverlevnaden för pankreascancer, inbegripande alla stadier av sjukdomen, är 6-8 månader. Med dessa siffror i åtanke inses att kirurgi inte räcker för att bota patienterna, och det gör inte existerande cellgiftsbehandling heller. Pankreascancer är därför att betrakta som en systemisk sjukdom redan vid diagnostillfället. Det finns en brist på biomarkörer kopplad till diagnostik, prediktiva eller prognostiska verktyg. Med nuvarande behandlingsregim kommer upp till 2/3 av patienterna inte att svara på cellgiftsbehandling (gemcitabin). Det finns ett behov av tidig och skärpt diagnostik samt riktad, tumörspecifik behandling.

VÅRDPROGRAM, REGISTER OCH NIVÅSTRUKTURERING FÖR PANKREASCANCER

– FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR FRAMGÅNG?

Docent Bobby Tingstedt, kirurgiska kliniken, SUS och tillika ledamot i nationella arbetsgruppen för vårdprogram och kvalitetsregister för pankreascancer beskrev det senaste vårdprogrammet för pankreascancer inklusive periampullär cancer. Vårdprogrammet erbjuder stöd för utredning, vård och uppföljning baserat på bästa tillgängliga evidens. Det aktuella vårdprogrammet betonar betydelsen av att alla patienter ska bedömas vid en multidisciplinär konferens (MDK) och att alla patienter redan tidigt i utrednings- och behandlingsförloppet ska ha en kontaktsjuksköterska.

Nationella registret för pankreascancer och annan periampullär cancer startade 2010 och inkluderar all primär pankre-

ascancer och periampullär cancer samt all resektionskirurgi på pankreas. Täckningsgraden är nu så pass bra att man kan börja studera resultaten. Man kan skönja skillnader, avseende väntetider, antalet operationer/center och andel maligna diagnoser. En del andra skillnader är sättet att sy pankreasstumpar, vårdtider på sjukhus, andel patienter dragna på MDK, andel patienter planerade för kurativ kirurgi samt andel ven- och artär-resektioner. Nationella registret för pankreas och periampullär cancer har hög täckningsgrad gentemot cancerregistret (ca 90 %) och har inkluderat >2000 pankreasresektioner. De svenska kirurgiretultatet står sig väldigt väl även om skillnader finns. Medianöverlevnaden är 27 månader och 37 % lever efter 3 år.

Nya försök att jämställa vården inkluderar standardiserade vårdförlopp och nationell nivåstrukturerings. Standardiserade vårdförlopp startar under 2016 och innebär en logistisk och resursmässig utmaning med bland annat definierade ledtider. Målet är för kirurgi 36-43 dagar, för kemoterapi 22-36 dagar och för palliation 22 dagar. Nivåstrukturerings av lokalt avancerad pankreascancer är ute på remiss och utlåtande från expertgrupp är inlämnat. Nivåstrukturerings gällande patienter med artärensengagemang och dessa patienter kommer enligt förslaget att erbjudas neoadjuvant behandling regionalt. Troligtvis blir det två nationella centra som kommer att få utföra denna kirurgi i syfte att säkra tillräckliga volymer och utveckla tekniker kring avancerade kärlrekonstruktioner.

RISKGRUPPER – HUR SKA VI HITTA PANKREASCANCER TIDIGARE?

Docent Bodil Andersson, kirurgiska kliniken SUS, talade om riskgrupper för pankreascancer och möjlighet till sekundär screening i dessa grupper. I en uppmärksam studie publicerad i Nature drogs slutsatsen att det i genomsnitt tar över tio år från det att en mutation uppstår tills en primärtumör bildas samt ytterligare cirka fem år för utveckling av metastatisk sjukdom. Oftast växer alltså tumören i tysthet under lång tid, vilket innebär att det finns en möjlighet för tidig diagnostik.

Livstidsrisken att utveckla pankreascancer är 1,27 % (cirka 1 av 80 personer). Ungefär 90 % av alla fall av pankreascancer är sporadiska och 10 % är arvsfärdiga. Kliniska riskfaktorer

••• pankreascancer

för pankreascancer är exempelvis ålder (medianåldern vid diagnos är 67 år), rökning, kronisk pankreatit, diabetes mellitus, obesitas och prekursor lesioner (framför allt PanIN och IPMN). Av de med ärftlig pankreascancer har 10 % en känd genetisk riskfaktor. Kända genetiska mutationer inkluderar tillstånd som Peutz-Jeghers syndrom (STK11 mutation), hereditär pankreatit (PRSSI och SPINK1 mutation), FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma; p16 mutation), FAP (familial adenomatous polyposis; APC mutation), HBOC (Hereditary Breast Ovary Cancer; BRCA1 och BRCA2 mutationer), HNPCC (Hereditary Non-polyposis Colon Cancer; MLH1 och MSH2 mutationer) och ataxia telangiectasia (ATM mutation).

För att vara framgångsrikt skall ett screeningprogram hitta och behandla patienter med T1N0M0 cancer med negativ resektionsmargin och höggradigt dysplastiska prekursor lesioner (PanIN och IPMN). Screening bör inte ske på populationsbasis, men i riskgrupper enligt definierade kriterier, till exempel patienter med 2 förstegradssläktingar med pankreascancer eller känt genetiskt syndrom associerad med ökad risk för pankreascancer. Nydiagnostiserad diabetes mellitus hos patienter över 50 år är en högtintressant riskgrupp som än så länge inte är föremål för screening. Patienter som följs inom screeningprogram brukar följas årligen med endoskopiskt ultraljud eller MR/MRCP, sistnämnda används i Lund. För att vara kostnadseffektivt och praktiskt, krävs dock enklare metoder för screening exempelvis biomarkörer som kan mätas via blodprov. CA 19-9, en Sialyl-Lewis-kolhydratantigen, är den bästa tillgängliga serummarkören för pankreascancer som användes i kliniken, med sensitivitet och specificitet runt 80 %. Dess sensitivitet för resektabel cancer är bara cirka 25 % och lägre för Stadium I sjukdom, vilket gör att den inte kan användas i screeningsyfte. CA 19-9 kan bli falskt höjt vid gallstas och vissa patienter saknar Lewis antigen och kan därför inte uttrycka CA 19-9. CA 19-9 används däremot med fördel för att följa dynamiken i den individuella patientens sjukdom. Sammanfattningsvis saknas idag metoder för screening på populationsbasis, men screening sker i riskgrupper enligt definierade kriterier. Det krävs bättre biomarkörer för att screening för pankreascancer ska kunna bli en realitet. Forskningen inom biomarkörer för pankreascancer har de senaste åren intensifierats.

RADIOLOGISK UTREDNING

Dr Fredrik Holmquist, röntgenkliniken SUS, uppdaterade den radiologiska utredningen av pankreascancer. CT är fortfarande standardundersökning. Direkta tecken på pankreascancer på CT är en lågattenuerande, hypovaskulär lesion, som dock kan vara isodens i ca 11 % av fallen. Dual-energy perfusion CT är lovande och är möjligen ett verktyg för små isoattenuerande tumörer. Indirekta tecken på pankreascancer är dilatation av gallvägar och pankreasgången samt atrofi av pankreas distalt. Stenos i pankreas huvudgång är alltid misstänkt och skall följas upp. Ultraljud är också bra för detektion av pankreascancer. Metoden har hög spatiell upplösning och dopplertechnik med kontrast gör att man kan mäta perfusion. EUS, MR och PET kan vara av värde vid oklara fall. MR har sämre spatiell upplösning och vävnadsdiagnostik än CT men

är bra för avbildning av gångstrukturer och sekundära tecken på pankreascancer. MR är även bra för detektion av cystiska tumörer i pankreas. PET har låg upplösning men kan vara till hjälp vid oklara fall och är bra för att bedöma fjärrspridning, men är sämre på lokala körtlar.

Den preoperativa bedömningen av pankreascancer inkluderar bedömningen av tumörens lokalisering till intilliggande stora kärl (vena porta, vena mesenterica superior, arteria mesenterica superior, truncus celiacus, arteria hepatica) och förekomst av metastasering (oftast lever, peritoneum, lungor). Vi kan idag inte skilja på äkta infiltration av kärlväggen och inflammatorisk infiltration som orsakas av tumören. Värdet av bilddiagnostiken kan förbättras med hjälp av strukturerad rapportering motsvarande det protokoll som utarbetats av radiologer i USA (the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association).

”Det finns ett behov av tidig och skärpt diagnostik samt riktad, tumörspecifik behandling.”

OPERABILITETSBEDÖMNING OCH PROGNOTISKA/PREDIKTIVA FAKTORER

Docent Christian Stureson, kirurgiska kliniken SUS, inledde sitt anförande med att visa svenska registerdata över det perioperativa utfallet efter pankreasresektion. I pankreasregistret noterades en 30 dagars mortalitet på 2 % och en 90-dagars mortalitet på 4 %, vilket är fina siffror om man ser internationellt.

Operabilitetsbedömning inför pankreasresektion innebär en övergripande bedömning av patientens risk vid en operation kontra vinst vid ett lyckat ingrepp. Begreppet innefattar att väga patientens fysiska och mentala resurser i förhållande till den påfrestning ingreppet ger upphov till. Ålder i sig är ingen faktor att utesluta patienter från kirurgi, men med ökande ålder kommer ökad komorbiditet.

I pankreasregistret rapporteras att 44 % av patienterna inte skulle tåla stor kirurgi. Ett fåtal patienter vill inte opereras (2 %). Vi har idag inga specifika undersökningar för att bedöma operativ risk. Arbetsprov där man mäter syrgaskonsumtion och koldioxideliminering kan påvisa riskökning för en undergrupp av patienter men mortaliteten är låg så att använda provet som diskriminerande faktor är svårt.

Cirka 90 % av patienter med resektabla pankreastumörer är malnutrierade när man tittar på BMI, viktförlust och albuminvärde. Ett lågt preoperativt albumin är en stark riskfaktor för komplikationer. Minskad muskelmassa är en del i

••• pankreascancer

naturligt åldrande. Vid låg muskelmassa har man sett en ökad risk för komplikationer och också försämrad överlevnad efter operation för pankreascancer. Cirka 25 % av alla patienter med resekel pankreascancer har sarkopeni (muskeltrofi). Det är visat att sarkopeni är en signifikant prediktor för allvarliga komplikationer (Clavien grad \geq III), sjukhusvistelse, IVA-vistelse samt infektiösa och kardiopulmonella komplikationer. Man har även sett att patienter med sarkopeni har försämrad långtidsöverlevnad efter pankreascancerkirurgi.

Flertalet patienter är ikteriska vid diagnos vilket kan ge symptom i form av klåda. Man har länge haft uppfattningen att ikterus ger försämrat resultat efter resektion av pankreascancer men en randomiserad studie har visat att om man opererar inom en vecka efter diagnos av ikterus minskar den totala morbiditeten då stentläggning via ERCP är associerad med problem som kolangit och pankreatit. Vid gravt ikteriska patienter med bilirubin >300 mikromol/l bör dock avlastning ske preoperativt. Detta rör dock patienter som opereras snabbt efter diagnos, vilket inte är fallet hos de flesta av våra patienter av organisatoriska skäl. Den stora majoriteten av våra patienter som opereras för pankreascancer är således gallvägsavlastade.

Vad som bestämmer den perioperativa mortaliteten är komplikationerna. Nästan hälften av alla patienter som opereras med Whipples operation får någon eller flera komplikationer. Mortaliteten drivs av allvarlig morbiditet som i stor utsträckning beror på pankreasanastomosläckage. Detta läckage kan resultera i sepsis och blödning. Det är gjort mängder av försök att minska frekvensen med olika operationstekniker men ingen har visat sig överlägsen. Ett antal metaanalyser pekar på att pankreatikogastrostomi har en något lägre frekvens av läckage jämfört med pankreatikojejunostomi. Andra riskfaktorer för pankreasfistel är högt BMI, manligt kön, bukfetma, fettinlagring i pankreas, mjuk pankreasvävnad (avsaknad av pankreasfibros) och smal pankreasgång.

R0 resektion är en viktig faktor för förbättrad överlevnad och är en faktor kirurgen kan påverka. Vena porta ligger i anatomisk närhet till caput pankreatis och är därför ofta involverad av tumör i pankreashuvudet. Det är möjligt att göra portavensresektion med exempelvis en direktanastomos efter att preparatet vid en Whipples operation tagits ut. Portavensresektion med direktanastomos är även möjlig vid längre resektioner med hjälp av Cattell-Brausch manöver, genom att fria upp portavenen upp till leverhilus och att lösa ner levern från diafragma.

Det är visat att det finns en inlärningskurva för Whipples operation på ca 60 operationer varefter operationstid, blödning och sjukhusvistelse för patienten minskar. Vårdtiden minskar också för hög-volymssjukhus. I Nederländerna har centralisering lett till att färre centra utför Whipples operation och där har man visat på ett samband mellan hög sjukhusvolym och minskad mortalitet.

Det är viktigt att patienten inte bara överlever operationen utan kommer från sjukhuset med acceptabel livskvalitet. Det är visat att opererade patienter 6 månader postoperativt har högre livskvalitet än före operation.

Sammanfattningsvis är operabilitetsbedömning inför pankreaskirurgi individuell och komplex.

KIRURGISK BEHANDLING – VAD HAR HÄNT OCH KAN DET BLI BÄTTRE?

Dr Caroline Williamsson, kirurgiska kliniken SUS, beskrev utvecklingen av kirurgisk teknik för behandling av pankreascancer. Vad är då resekel pankreascancer? Under de senaste decennierna har andelen som anses vara resekel ökat på grund av kirurgiskteknisk utveckling i och med centralisering till högvolumcentra. Venresektioner gjordes både på 60- och 70-talet, men entusiasmen svalnade på grund av hög morbiditet och mortalitet. Resekel pankreascancer definieras som tumör utan tecken till engagemang av centrala kärl eller fjärrmetastaser. (Centrala kärl: vena mesenterica superior/vena porta (max 50 %, < 2 cm) och arteria mesenterica superior, truncus celiacus, arteria hepatica). Ett relativt nytt begrepp i pankreaskirurgi sammanhang är borderline resekel pankreascancer. Detta begrepp innefattar tumörer som involverar centrala kärl där man inte säkert kan reseker tumören radikalt (R0 resektion). International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) har presenterat en konsensus rapport för att undvika att patienter med borderline resekel tumör klassas som icke resekel. Borderlinetumör kan uppvisa försnävning eller ocklusion av vena porta/vena mesenterica superior om det finns ven proximal och distalt för rekonstruktion. På arträsidan accepteras omsluten arteria gastroduodenale och kort encasement av arteria hepatica men inte engagemang av truncus celiacus eller att arteria mesenterica superior är påverkad >50 % runt kärlväggen.

Finns det någon nytta med venresektion? Andelen venresektioner i Sverige är enligt pankreasregistret 18 % (variation 13-28 %). Isolerat venengagemang är inte kontraindikation till resektion, då man ser samma överlevnadssiffror med venresektion som standardresektion för samma tumörstadium. Kärlresektion krävs istället för att öka andelen R0 operationer. Metoden begränsas dock av rekonstruktions-utbudet. Tekniker som kan användas är partiell resektion med direkt rafi eller patch, direktanastomos ven-ven (proximalt - distalt) samt interpositionsgraft/ven. Om resektionen överstiger 3 cm bör graft användas och autolog ven minskar risken för trombos jämfört med konstgjord graft. Venresektion kan i dag vid högvolums-centra göras med likartad morbiditet och mortalitet som pankreasresektion utan venresektion. Kompletta resektion uppnås i majoriteten av fallen, men så kallad mikroskopisk residualtumör (R1) är vanligen underrapporterat. Intraoperativt försvåras bedömningen av peritumoral inflammation som kan te sig som tumörinfiltration. I litteraturen rapporteras veninväxt i ca 60 procent av resekerade fall. Veninfiltration anses i sig inte vara en negativ prognostisk faktor om inte tumören växer djupare in i och genom venväggen eller engagerar venen mer än 3 cm. Överlevnaden är jämförbar med icke venresekerade patienter och bättre än palliativ kemoterapi varför det i dag råder konsensus om att venresektion ska göras vid påvisad eller misstänkt tumörinfiltration. Enligt ISGPS finns ingen evidens för neoadjuvant terapi när det gäller isolerat venengagemang.

Hur ska man hantera vena lienalis? Om det finns bevarade kollateralflöden (v. mesenterica inferior, v. gastrica sinistra, splenokoliska kollateraler (Barkow) eller v. colica media) kan den ligeras. Potentiella risker med att ligera v. lienalis är vän-

stersidig venös stas, splenomegali, esofagusvaricer samt hypertensiv gastropati. Om det bedöms vara hög risk, kan v. lienalis reimplanteras till v. mesenterica inferior, jejunalven eller v. renalis.

ISGPS rekommenderar inte artärresektion på rutin. Det finns ingen evidens för nytta vid pankreatikoduodenektomi, utan snarare ökad morbiditet och mortalitet. Patienter som bedöms borderlineresekabla på grund av artärens engagemang ska exploreras och resektionsmöjligheten ska bedömas i såret. Neoadjuvant terapi ska endast ges inom studie. Pankreasresektion med samtidig artärresektion är behäftad med en kraftigt ökad perioperativ mortalitet (> 5 ggr) och halverad 1-års överlevnad jämfört med motsvarande patienter resecerade med eller utan venresektion. Någon skillnad i R- eller N-stadium har inte observerats men hypotetiskt innebär artärens engagemang tumörväxt i periarteriell neural och lymfatisk vävnad vilka utgör systemiska spridningsvägar för cancer. Dock har icke-kontrollerade studier påvisat en signifikant bättre 1- resp. 2-års-överlevnad, inklusive perioperativ mortalitet, hos artärresecerade patienter jämfört med icke-resecerade patienter, dock huvudsakligen på distala resektioner. Artärresektion får i princip anses som en kontraindikation för pankreasresektion. Dock kan, hos yngre patienter (under 55 år) med gott funktionsstatus och inom ramen för prospektiva protokoll, pankreasresektion med artärresektion erbjudas på högvolumscentra med erfarenhet av sådana kärlresektioner.

Utvidgad lymfkörtelutrymning vid Whipples operation uppvisar ingen överlevnadsvinst. Med utvidgad lymfkörtelutrymning menas utrymning längs vänster sida arteria mesenterica superior och truncus celiacus samt längs arteria lienalis och arteria gastrica sinistra. Misstänkt positiva lymfkörtlar tas separat för fryssnitt, men det finns inget konsensus om huruvida man ska avbryta eller fortsätta operationen om det visar sig växa cancer i körtlarna. I 4 randomiserade studier som jämfört utvidgad och standard-lymfkörtelutrymning kunde ingen överlevnadseffekt påvisas.

Lokalt i Lund infördes i oktober 2012 ett fast track-program för Whipples operation. Fast track eller ERAS-program har uppstått med syftet att påskynda postoperativ återhämtning genom att minska kroppens stressreaktion på kirurgi. Det gör man genom snabbare återintroduktion av per oralt intag, undvika övervätskning, god smärtlindring och ökad mobilisering. I en prospektiv studie publicerad i British Journal of Surgery visades att fast track program för Whipples operation är säkert och genomförbart, minskar fördröjd ventrikeltömning (delayed gastric emptying), samt minskar vårdtid och kostnader. Trots tidigare hemskrivning påverkar det inte livskvaliteten negativt.

PATOLOGISK BEDÖMNING – HAR DET BLIVIT BÄTTRE OCH SPELAR DET NÅGON ROLL?

Dr Agata Sasor, pankreaspatolog, Labmedicin Skåne, talade om pankreascancer ur ett histopatologiskt perspektiv. Vid resekel pankreastumör behövs sällan preoperativ histopatologisk diagnos. Vid avancerad pankreascancer krävs oftast histopatologisk verifiering exempelvis med fin- eller mellannålsbiopsi.

Duktalt adenokarcinom bildar mer eller mindre väl definerade gångstrukturer, inbäddade i ett omfattande, desmo-

plastiskt stroma. Cancercellerna är positiva för en rad antigen som exempelvis cytokeratiner, CEA, CA 19-9, CA 125, SMAD4 samt muciner. Variationer i graden av differentiering inom samma tumör är vanligt.

Alla tumörer klassificeras enligt TNM manualen. Tumörstorleken är en viktig prognostisk variabel. En tumörstorlek på 2 cm utgör skiljelinje mellan tumörstadium pT1 och pT2. Mindre tumörer, t ex <1,5 cm eller <1 cm, har ännu bättre prognos men är ovanliga på grund av avsaknad av metoder för tidig detektion. Om man påträffar metastas i regional lymfkörtel anges det pN1. Fjärrmetastaser eller metastas i icke-regional lymfkörtel anges som M1.

Differentieringsgraden indelas i 3 grupper; hög (G1), medelhög (G2) och låg (G3) differentiering, beroende på nukleär atypi, mucinproduktion och andelen körtelstrukturer i vävnaden.

Inväxt i kärl, lymfbanor eller nerver har visats försämra prognosen för pankreascancer.

För att tumören ska anses som mikroskopiskt radikalt avlägsnad (R0) krävs en resektionsmarginal på åtminstone 1 mm.

Den histopatologiska bedömningen av pankreascancer har förbättrats avsevärt sedan införandet av standardiserade protokoll i Lund i enlighet med rekommendationer från WHO och ESPAC.

”Nya försök att jämställa vården inkluderar standardiserade vårdförlopp och nationell nivåstrukturering.”

ONKOLOGISK BEHANDLING

Dr David Borg, onkologiska kliniken, SUS, beskrev nuvarande och framtida onkologiska behandlingsstrategier.

Vad är evidensen för adjuvant behandling vid resekel pankreascancer? Det finns flera randomiserade fas III studier på adjuvant behandling. I ESPAC 1 studien randomiserades 289 patienter till antingen 5-FU, radiokemoterapi, radiokemoterapi följt av 5-FU eller observation. Resultaten visade att 5-FU förlänger överlevnaden medan radiokemoterapi förkortar överlevnaden. I ESPAC 1 och 3 (v1) studierna inkluderades 458 patienter som randomiserades till antingen 5-FU eller observation. Det visade sig att 5-FU var associerad med en 5-årsöverlevnad på 24 % och en medianöverlevnad på 23,2 månader jämfört med 5-årsöverlevnad på 14 % och medianöverlevnad på 16,8 månader för observation. I CONKO 001 inkluderades 381 patienter som randomiserades till gemcitabin eller observation. 5-årsöverlevnaden var 21 % för gemcitabin och medianöverlevnaden 23 månader jämfört med 5-årsöverlevnad 10 % för observation och 20 månader för observation. I ESPAC 3 (v2) studien inkluderades 1088 pa-

tienter som randomiserades till gemcitabin eller 5-FU. Det var ingen signifikant skillnad i medianöverlevnad mellan gemcitabin och 5-FU (23,6 versus 23,0 månader), men mer toxicitet rapporterades med 5-FU.

Vilka studier är i pipeline vad gäller adjuvant behandling? ESPAC 4 är en randomiserad studie som avser jämföra gemcitabin med gemcitabin-capecitabin. Studien är färdiginkluderad, men ännu finns inga data. APACT är en pågående studie som avser jämföra gemcitabin x 6 med gemcitabin/nab-paclitaxel (Abraxane) x 6. PRODIGE24/ACCORD24 är en annan pågående studie som avser att jämföra gemcitabin x 6 med mFOLFIRINOX x 12. JASPAC 01 är en studie från Japan som presenterades på ASCO 2013. Det är en randomiserad studie med 385 patienter där gemcitabin jämfördes med S-1 (tegafur, gimeracil, oteracil). Resultaten är mycket intressanta med medianöverlevnad för gemcitabin på 26 månader jämfört med 46 månader för S-1. Dock ska nämnas att det kan finnas en skillnad i S-1- metabolism mellan asiater och européer. Kommande ESPAC 6 hämtar inspiration från JASPAC 01 och planeras inkludera S-1 men man inväntar data från ESPAC 4 innan studiedesignen fastställs.

Vad är evidensen för neoadjuvant terapi vid resekel eller borderline pankreascancer? Fas III studier saknas på området. ESPAC 5F är en 4-armad fas II studie på borderline resekel pankreascancer. Syftet med studien är att jämföra neoadjuvant gemcitabin-capecitabin x 2, neoadjuvant FOLFIRINOX x 4, neoadjuvant radiokemoterapi och omedelbar kirurgi. Alla patienter som genomgår kirurgisk resektion kommer att erhålla adjuvant gemcitabin eller 5-FU. NEPAFOX, är en fas II/III studie där syftet är att jämföra kirurgi och adjuvant gemcitabin x 6 med perioperativ FOLFIRINOX givet i 6 cykler preoperativt och ytterligare 6 cykler postoperativt.

Vad är evidensen för palliativ kemoterapi vid lokalt avancerad pankreascancer? I regel användes samma regimer som vid generaliserad sjukdom. Vad gäller palliativ radiokemoterapi, finns lovande data från retrospektiva material och små studier men fas III-studien LAP-07 visade ingen vinst att intensifiera med radiokemoterapi hos patienter med lokalt avancerad sjukdom som behandlats med 4 månaders kemoterapi och stabil sjukdom.

Vad är evidensen för kemoterapi vid generaliserad pankreascancer? 5-FU är välstuderat och har viss effekt jämfört med best supportive care. Burris et al visade att gemcitabin var bättre än 5-FU i en randomiserad studie på 126 patienter. Gemcitabin var associerad med en medianöverlevnad på 5,7 månader jämfört med 4,4 månader för 5-FU. 1-årsöverlevnaden var 18 % och den kliniska nyttan bedömdes vara 24 % jämfört med 2 % och 5 % för 5-FU. Herrmann et al jämförde gemcitabin med gemcitabin-capecitabin i en randomiserad kohort med 319 patienter. Man fann ingen signifikant skillnad i överlevnad förutom hos patienter med mycket bra performance status (Karnofsky Score 90-100) där man såg en signifikant överlevnadsvinst med gemcitabin-capecitabin (7,4 månader versus 10,1 månader). Cunningham et al jämförde gemcitabin och gemcitabin-capecitabin i en randomiserad studie på 533 patienter och fann en trend för ökad överlevnad med gemcitabin-capecitabin, dock ej signifikant (6,2 månader versus 7,1 månader). Metaanalys av tre studier med 935 patienter visade

en överlevnadsfördel med gemcitabin-capecitabin med HR 0,86 (0,75 – 0,98). I studien PRODIGE 4/ACCORD 11 randomiserades 342 patienter till gemcitabin eller FOLFIRINOX. Medianöverlevnaden förbättrades från 6,8 månader till, i sammanhanget imponerande, 11,1 månader i FOLFIRINOX-gruppen. Andelen som svarade på behandling var 9 % i gemcitabin-gruppen och 32 % i FOLFIRINOX-gruppen. Studien inkluderade dock i princip bara patienter med ECOG performance status 0-1 och toxiciteten associerad med FOLFIRINOX måste tas i beaktande. I MPACT-studien med 861 patienter jämfördes gemcitabin med gemcitabin/nab-paclitaxel (Abraxane). Överlevnaden ökade från 6,7 till 8,5 månader och andelen som svarade på behandling ökade från 7 % till 23 % med tillägg av nab-paclitaxel (Abraxane).

Dr Borg avslutade föreläsningen med att efterlysa kortare ledtider för start av onkologisk behandling, bättre behandlingar och nya prediktiva modeller/markörer i syfte att selektera rätt patient till rätt behandling.

PALLIATION – SMÄRTSTILLNING, NUTRITION, IKTERUS

Dr Jenny Rystedt, kirurgiska kliniken, SUS, föreläste om palliativ behandling vid pankreascancer. Palliativ vård glöms ofta bort i diskussionerna kring pankreascancer trots att i princip samtliga patienterna i något skede av sin sjukdom behöver palliativ behandling. Palliativ vård vid pankreascancer syftar till att förbättra livskvaliteten för patienter och de närstående, genom att förebygga och lindra fysiska, psykiska, sociala och existentiella problem. Alla patienter ska ha en namngiven kontaktsköterska. Teamet och kontaktsköterskan ska tidigt upptäcka och behandla vanliga symtom som smärta, nutritionsproblem och ikterus samt genom tillgänglighet och kontinuitet stödja patienter och deras närstående.

Smärtbehandling vid pankreascancer kräver en multimodal strategi. I första steget kan man använda smärtrappan (paracetamol, NSAID, morfin) och det är viktigt att kombinera med laxantia och antiemetika för att inte ytterligare förvärra illamående och nutritionsproblem. Steroider har i en Cochrane översikt av Haywood et al visats minska cancerrelaterad smärta. Plexus celiacus blockad rekommenderas vid svår smärta vid pankreascancer och blockaden kan ges peroperativt eller via CT eller EUS. Vid all smärtbehandling är det viktigt med uppföljning och utvärdering.

Malnutrition förekommer hos de allra flesta patienterna med pankreascancer. De viktigaste orsakerna är gastric outlet obstruction (duodenalobstruktion/ventrikelretention) och pankreasinsufficiens (exokrin/endokrin). Även smärta, illamående och kakexi spelar roll. Pankreaszymer samt näringsdrycker leder till signifikant bättre viktstabilitet. Detta är viktigt då viktstabilitet har kopplats till förlängd överlevnad och bättre livskvalitet. Steroider har också associerats med förbättrad livskvalitet med minskad känsla av allmän psykisk och fysisk trötthet, så kallad fatigue.

Det finns olika sätt att hantera ikterus vid pankreascancer men endoskopisk metallstent rekommenderas i första hand, I en jämförande studie mellan Lund och Göteborg visades att själv-expanderande metallstentar var bättre än profylaktisk bypass kirurgi vid irresekel pankreascancer både vad gäller hantering av ikterus samt gastric outlet obstruction.

FORSKNING OCH FRAMTID

Docent Tingstedt talade under eftermiddagen om kliniska studier i Lund. Standardiserade vårdförlopp som fast-track eller ERAS-program (Enhanced Recovery After Surgery) har med framgång införts i Lund vilket lett till förbättrat perioperativt omhändertagande med förkortade vårdtider, minskad incidens av delayed gastric emptying (ventrikelretention) och minskade kostnader.

Pankreasläckage är en allvarlig komplikation som i sig ökar övriga komplikationer (framför allt infektion och blödning), förlänger vårdtid, minskar chans till cellgift och i vissa studier försämrar överlevnaden. Prediktiva scoringsystem finns baserade på exempelvis BMI, gångdiameter och pankreastextur. Tyvärr är ingen metod tillräckligt tillförlitlig. Ett pågående projekt i Lund är elastografi som prediktor för läckage.

Lund deltar också i en multicenterstudie om läckage efter pankreassvans resektioner. Andra planerade studier är en multicenter studie om drän/ej dränbehandling vid Whipples resektion, användande av MR lever specifik kontrast för preoperativ detektion av metastaser samt studier av postoperativ blod-glukos kontroll.

Förutom ovan pågår registerbaserade studier om det perioperativa förloppet både från lokal databas samt det nationella registret.

Men hoppet ligger i förbättrad diagnostik och förbättrad och riktad behandling, inklusive cellgiftsbehandling.

Dr Daniel Ansari, kirurgiska kliniken, SUS talade om tidig diagnostik av pankreascancer genom proteinanalys i blod. Masspektrometri är ett kraftfullt verktyg för identifiering och kvantifiering av nya proteinbiomarkörer. Metoden separerar molekyler baserat på kvoten mellan massa/laddning (m/z). Högupplöst masspektrometri (high definition mass spectrometry; HDMSE) tillåter tredimensionell separation; massa – laddning – storlek/form (jonmobiliseringsseparation) vilket gör att fler proteiner kan detekteras och kvantifieras. Denna analys genererade 40 proteiner som var uppreglerade i serum från patienter med pankreascancer jämfört med kontrollgrupper. En extern validering utfördes med 3 markörer i en liten kohort med en god diagnostisk precision. AUC var 0.95 för att identifiera tidig pankreascancer (stadium I-II). Det fanns också en korrelation mellan tumörstadium och ökade proteinnivåer. Förhoppningar är att förutom tidig diagnostik också kunna avgöra vilka tumörer som går att operera och vilka som inte går att ta bort, som förstärkning till dagens radiologiska undersökningar.

Ett parallellt projekt är studier av nukleosomer för diagnostik och behandling av pankreascancer. Epigenetiska förändringar inträffar mycket tidigt i den maligna transformationsprocessen. Dessa förändringar har därför föreslagits som bio-

markörer för tidig cancerutveckling. Nukleosomer är de minsta repeterande beståndsdelarna i kromatinet som bygger upp kromosomerna. I cellkärnan är DNA paketerad som ett pärlband av nukleosompartiklar, där DNA är upplindad på kärnor av histonproteiner. Genom posttranslationell modifikation som exempelvis acetylering eller metylering kan strukturen på DNA och histonerna ändras, vilket i sin tur kan påverka genuttryck. När celler går i apoptos frisätts nukleosomer och kan mätas i cirkulationen. Cirkulerande nukleosomer har i tidigare studier visats behålla specifika genetiska och epigenetiska förändringar som finns i tumören. Emellertid har cirkulerande nukleosomer inte kunnat användas rutinmässigt i kliniken eftersom det tidigare inte har varit möjligt att detektera tumörspecifika, kvantitativa förändringar av cirkulerande nukleosomer. Genom ny teknik har det blivit möjligt att detektera tumörspecifika, epigenetiska förändringar nukleosomer, inte bara i tumörvävnad, men också i cirkulationen. Med en speciell ELISA teknik har för första gången nukleosomer använts i kombination med CA 19-9 för att diagnostisera pankreascancer (stadium I-II) från kontrollergrupper. Nu planeras större studier för vidare utvärdering och som förhoppningsvis leder till tidigare diagnos. Användning av nukleosombaserad diagnostik för att kunna styra val av epigenetisk behandling (companion diagnostics) utvärderas också.

Samtidigt pågår studier på cancervävnad för att identifiera nya cellytemarkörer i vävnad för riktad behandling. Vävnadsbaserad masspektrometri används. Målsättningen är att använda befintliga substanser där toxiciteten redan är utvärderad och paketera substansen på ett smartare sätt exempelvis i en immunoliposom. En immunoliposom består av en fettvesikel med drog på insidan med möjlighet till målstyrning genom att tillkoppla en fragmenterad antikropp på utsidan. Cirkulationstiden i kroppen kan utökas genom PEGylering. Behandling som är riktad mot receptorer på cancercellens yta gör det möjligt att söka upp cancervävnad och ge letal dos medicin specifikt till cancerceller och därmed uppnå förbättrad terapeutisk effekt och minska eventuella biverkningar.

PALEMA

Carl B Hamilton är ordförande i den nybildade patientföreningen för pankreascancer. Hösten 2014 bildades Cancerföreningen PALEMA (PANkreas, LEver och MAgsäck/matstrupe) med målet och uppgiften att verka för en förbättrad vård och livssituation för målgruppens drabbade. Pankreascancerdagen avslutades med att *Hans Barnekow*, en internationellt erkänd dokumentärfilmare som fick diagnosen pankreascancer i maj 2014, fick visa en film om hans tankar kring sjukdomen. Dagen avslutades sålunda med patienten i fokus.

DANIEL ANSARI, MD, PHD
DANIEL.ANSARI@MED.LU.SE



ROLAND ANDERSSON, PROFESSOR, KIRURGISKA KLINIKEN,
SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS

