

SVÅR CANCERFORM SOM ÖKAR ÖVER VÄRLDEN

– nu behövs nya strategier och mer grundforskning

Möjligheterna att radikalt förbättra pankreascancers dystra prognos genom ytterligare förfining av kirurgiska metoder eller nya kombinationer av befintliga kemoterapier måste anses små. För att verkligen revolutionera pankreascancerfältet måste vi tillbaka till ritbordet och finna nya strategier och utnyttja andra sjukdomsmekanismer och på så sätt angripa nya patofysiologiska aspekter. Här finns alltså ett stort behov av grundforskning.

Det konstaterar ST-läkaren **Daniel Öhlund** och specialistläkaren **Christina Edwinsdotter Ardnor** vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå i denna brett upplagda state of the art-genomgång av området bukspottkörtelcancer.

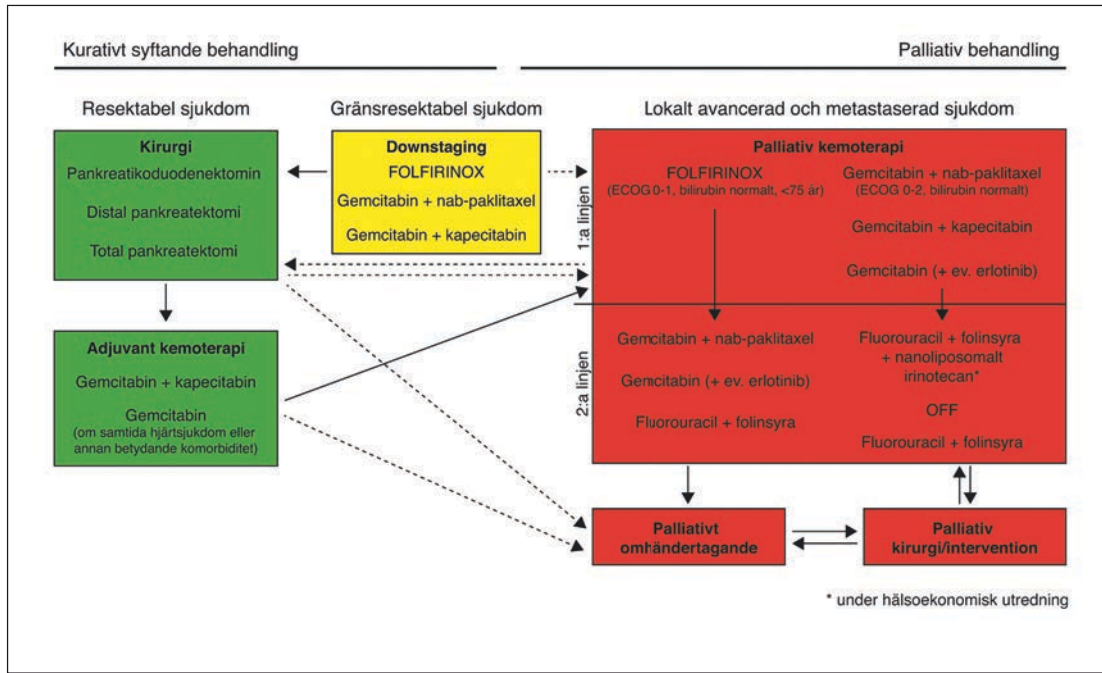
Cancer i pankreas (bukspottkörteln) kan vara av duktal, acinär, eller endokrin typ. Den absoluta majoriteten av alla tumörer i bukspottkörteln (85 procent) utgörs av de dukala adenokarcinomen, och det är även dessa denna artikel kommer att behandla. Kännetecknande för duktal pankreascancer är att mortalitet och incidens i stort sett är lika, det vill säga att nästan alla som får sjukdomen också avlider av den. Femårsöverlevnaden är endast sex–åtta procent i patientgruppen som stort, men detta är ändå en väsentlig förbättring jämfört med före introducerandet av kemoterapi och för-

bättrad kirurgi som gjort att femårsöverlevnaden stigit från de cirka tre procent som gällde för 40 år sedan. Även medianöverlevnaden har nästan fördubblats de senaste tio åren, men ligger trots det endast på cirka sex månader.

Pankreascancer är som tur är en relativt ovanlig tumörsjukdom och i snitt drabbas tio personer per 100 000 årligen. Detta ger omkring 1 000 nya fall i Sverige per år och utgör därav cirka tre procent av alla cancerfall. Sjukdomen debuterar oftast sent, i 60–80-årsåldern, och incidensen är något högre hos män än hos kvinnor. Trots den låga incidensen är sjukdomen den fjärde le-

dande orsaken till cancerrelaterad död. Drygt 300 000 dödsfall beräknas i världen varje år. Trenden är dessutom att antalet dödsfall i pankreascancer ökar och prognoser pekar på att sjukdomen kommer att bli den näst vanligaste orsaken till cancerrelaterad död år 2030. Bakomliggande orsaker till denna trend är en hög mortalitet och en åldrande befolkning.

En viktig orsak till den dystra prognosen är att sjukdomen är asymtomatisk till sent i sjukdomsförloppet och därför diagnostiseras sent. Vid diagnos uppvisar endast 20 procent av patienterna en sjukdom utan tecken till me-



tastasering. Dessa lokalt avgränsade tumörer kan opereras radikalt, men det visar sig ofta snart efter operation att metastaser har funnits redan vid diagnostillfället, men inte detekterats. Detta gör att även för de patienter som haft en till synes helt lokal och icke spridd tumör vid tiden för diagnos efter genomgången resektion endast har en femårsöverlevnad på cirka 20–25 procent och medelöverlevnaden är då 18–24 månader.

RISKFAKTORER OCH NYCKELMUTATIONER

Det finns ett antal identifierade riskfaktorer för pankreascancer. Till dessa hör kronisk pankreatit som ger en fem gånger högre risk att utveckla sjukdomen. Rökning ger en dubblerad risk, och även hög alkoholkonsumtion och diabetes har beskrivits som riskfaktorer.

Det finns också ett antal mutationer som leder till syndrom som även uppvisar en ökad risk för pankreascancerutveckling. Till dessa kan nämnas hereditär pankreatit, cystisk fibros och Peutz-Jeghers syndrom där det sistnämnda ger upp till 100 gånger ökad risk.

Att det finns ett antal mutationer som kan orsaka sjukdomen blir också tydligt då cirka tio procent av fallen är hereditära. För patienter med tre eller flera nära anhöriga med pankreascancer ökar risken att själv utveckla sjukdomen 25 gånger. Dessa familjer bör därför genomgå genetisk utredning. Ovan nämnda högriskgrupper som har en beräknad livstidsrisk över 15 procent rekommenderas i Sverige screening med MR + MRCP alt. endoskopiskt ultraljud årligen med start från 50 års ålder eller tio år före första insjuknande i familjen. För patienter med hereditär pankreatit samt Peutz-Jeghers syndrom kan

screening påbörjas redan vid 30 års ålder. Screening avslutas när individen inte längre bedöms tolerera kirurgi.

Ett särdrag för pankreascancer är att ett litet antal nyckelmutationer förekommer hos de flesta patienter. Den mest frekventa mutationen finns i *KRAS*-genen som kodar för ett G-protein i EGF-signalvägen. I 90 procent av cancerfallen ses en aktiverande mutation i *KRAS*. Andra gener som är muterade i över 50 procent av fallen är *CDKN2A*, *TP53* och *SMAD4* som är involverade i reglering av cellcykeln, DNA-reparationsmaskineriet respektive TGF-signalvägen. Denna anhopning av mutationer i ett fåtal signalvägar ger ledtrådar om sjukdomens uppkomst, men antyder också att riktad behandling mot dessa mutationer skulle kunna vara effektiva hos många av dagens patienter.

SYMPTOM OCH UTREDNING

Symtom visar sig först sent i sjukdomsförloppet, och gemensamt för dessa symtom är att de är väldigt ospecifika. Hit hör viktnedgång (kakexi), buksmärta, illamående och kräkningar, förändrade avföringsvanor, dyspepsi, diabetesdebut, trötthet, ryggsmärta och ikterus (gulsot).

Dessa symtom är svårvärderade och kan ofta stå för många andra orsaker vilket ofta leder till att det dröjer innan patienten söker hjälp. Dessutom kan det föranleda fördröjning innan adekvat utredning initieras inom sjukvården. Vid diagnos har patienter därför ofta känt av sina symtom i ett halvårs tid.

Att upptäcka sjukdomen tidigare anses vara viktigt för att kunna förbättra prognosen. Men det finns idag ingen tumörmarkör som kan användas som screeningverktyg. Den låga prevalensen ställer

dessutom väldigt höga krav på specificitet och sensitivitet.

Ca19-9 är ett kolhydratantigen som är den tumörmarkör som har använts mest i klinik, men sensitiviteten och specificiteten är för låg för att använda i screeningsammanhang. Andra benigna tillstånd som kolangit, pankreatit och gallstas leder också till förhöjda nivåer. Dessutom kan fem–tio procent av befolkningen inte syntetisera Ca19-9 som därför inte kan användas som tumörmarkör hos dessa patienter. Ca19-9 har dock en roll i att monitorera tumörbörda och detektera recidiv och behandlingssvikt hos patienter som initialt uppvisat höga nivåer.

Vid uppvisande av symtom och klinisk misstanke finns ett antal undersökningar som bör ingå i utredningen.

Datortomografi (**DT**) har länge varit grunden i utredningen. Undersökningen används för att diagnostisera misstänkta lesioner i pankreas och vid bedömning av resektabilitet och engagemang av kärl, samt för detektion av metastaser. Den diagnostiska träffsäkerheten av pankreascancer för DT är cirka 90 procent, och precisionen att bedöma resektabilitet ligger på samma nivå.

Endoskopiskt ultraljud med finnål är en undersökning som blir mer och mer vanlig. Denna metod kräver en erfaren endoskopist, men i rätta händer blir den diagnostiska precisionen bättre än DT. Fördelen jämfört med DT är att cellprov kan erhållas vid undersökningstillfället. Punktionsbiopsi kan dock inte utesluta pankreastumör, men kan vara vägledande före start av neoadjuvant och palliativ kemoterapi.

Magnetisk resonanstomografi (**MR**) används som komplement, särskilt när det gäller att skilja på cancer och pankreatiter. **MRCP** (magnetisk resonans-kolangio-pankreatografi), som många gånger kommit att ersätta **ERCP** (endoskopisk retrograd kolangio-pankreatografi), kartlägger det duktala trädet. Vid differentialdiagnostik mot autoimmun pankreatit ses kalliberväxlingar på MRCP och ERCP. Fördelen med ERCP är att det tillåter cytologisk provtagning, vilket i vissa oklara fall kan vara viktigt.

Positronemissionstomografi (**PET**)/**DT** använts idag inte rutinmässigt. Men trenden går mot att använda PET/DT för att detektera metastaserad sjukdom före kirurgi och på så sätt selektera bort patienter som har metastaserad sjukdom där metastaserna inte är synliga på vanlig DT. PET-PANC-studien har visat att PET förhindrar att upp till 20 procent av patienterna genomgår onödig kirurgi. Detta gör att undersökningen i framtid kan komma att ingå i den preoperativa utredningen av pankreascancer.

Avgörande för både prognos och behandlingsval är i vilket stadium sjukdomen befinner sig vid diag-

nostillfället. Behandlingsstrategierna kan delas in i kurativt syftande (vid lokal sjukdom och gränsresektabel sjukdom) samt palliativ (symtomlindrande och livsförlängande behandling vid icke resektabel sjukdom).

15–20 procent av patienterna presenterar sig med en lokal tumör som bedöms möjlig att reseccera vid diagnostillfället. Dessa har en medelöverlevnad på 18–24 månader. Cirka sju procent av patienterna uppvisar en gränsresektabel sjukdom, där tumören växer över större kärl och gör radikal kirurgi svår att genomföra. Dessa erbjuds neoadjuvant kemoterapi för att krympa tumörens utbredning lokalt för att i ett senare skede genomgå kirurgi.

Patienter med icke resektabel sjukdom kan delas upp i lokalt avancerad och metastaserad. Till lokalt avancerade hör de tumörer som inte uppvisar en fjärrmetastaserad sjukdom men som växer över på omgivande kärl och organ och därför blir omöjlig att radikalt operera bort (15–20 procent av patienterna). Dessa har en beräknad överlevnad på sex–tio månader. Den absoluta majoriteten av patienterna uppvisar spridd metastaserad sjukdom vid diagnostillfället (cirka 60 procent). Dessa har också den dystraste prognosen med en medelöverlevnad på tre–sex månader.

PALLIATIV BEHANDLING FÖR ICKE RESEKTABEL SJUKDOM

Palliativ kemoterapi vid metastaserad sjukdom

Flera studier som undersökt val av palliativ kemoterapi vid metastaserad sjukdom genomfördes på 1990-talet. Vid en jämförelse mellan gemcitabin och fluorouracil (5-FU) kunde en bättre medelöverlevnad med gemcitabin (5,65 månader mot 4,41) uppvisas.

Efter detta blev gemcitabin standardbehandling och har testats i flera kombinationer med andra anticancerläkemedel, bland annat substanser som blockerar viktiga signaleringsvägar, utan att ge någon förbättrad överlevnad. Detta är förmodligen ett resultat av att vi saknar verktyg att stratifiera tumörer baserat på dess unika tumörbiologi och därigenom inte kan selektera patienter till rätt riktad behandling. Dock visade sig gemcitabin + erlotinib (HER1/EGFR blockerade läkemedel) leda till en något förlängd överlevnad jämfört med gemcitabin i singelbehandling (6,24 mot 5,91 månader), men hade särskilt bra effekt (medelöverlevnad på 10,5 månader) hos den grupp av patienter som visade upp hudutslag som biverkan av behandlingen. Rekommendationerna har därför blivit att endast fortsätta med denna kombinationsbehandling för de patienter som utvecklar dessa hudutslag.

En mer påtaglig förbättring noterades när FOLFIRINOX (kombination av folinsyra, fluorouracil, irinotecan och oxaliplatin) jämfördes med gemcitabin i singelbehandling. Medelöverlevnaden ökade

från 6,8 månader i gemcitabinegruppen till 11,1 för FOLFIRINOX.

Biverkningsprofilen är dock mycket mer komplicerad för FOLFIRINOX då neutropeni och neutropen feber, trombocytopeni, diarré och sensorisk neutropeni var vanliga och 42,5 procent av fallen hade behov av G-CSF. Med modifierad FOLFIRINOX-regim där man avstår från 5-FU-bolusen kan dock biverkningarna och behovet av G-CSF minska.

Med dessa positiva resultat, samt att behandlingen visat sig vara ett kostnadseffektivt alternativ, har FOLFIRINOX nu blivit standardbehandling hos patienter under 75 års ålder, med hög funktionsstatus (ECOG 0–1), och ett bilirubin <1,5 gånger normalvärdet.

De senaste åren har även kombinationen gemcitabin + nab-paclitaxel testats vid metastaserad sjukdom. Medelöverlevnaden för kombinationsbehandlingen var 8,5 månader jämfört med 6,7 för gemcitabin i singelbehandling. Överlevnadsvinsten är alltså inte lika stor som för FOLFIRINOX, men ger mindre biverkningar och har få kontraindikationer (ej lämpliga till patienter med förhöjt bilirubin, ECOG ≥ 3, eller som har nedsatt hjärtfunktion). I klinisk praxis har därför gemcitabin + nab-paclitaxel blivit ett alternativ till FOLFIRINOX som kan ges till en större patientgrupp.

En studie som retrospektivt bedömt hur många av patienterna som hade kunnat komma ifråga för behandlingarna visade att 25 procent uppfyllde kriterierna för att erhålla FOLFIRINOX samt att 45 procent hade kunnat bli aktuella för gemcitabin + nab-paclitaxel.

Ytterligare en kombinationsbehandling som har prövats vid metastaserad sjukdom, och som även senare har prövats som adjuvant behandling, är gemcitabin + kapecitabin. Denna kombination ger en något förbättrad progressionsfri överlevnad men ingen effekt på totalöverlevnaden jämfört singel gemcitabin. Men i en meta-analys sågs även överlevnadsvinst. Kombinationen har därför blivit ett alternativ för äldre patienter där man vill ge något mera än bara singel gemcitabin, men som ändå inte blir aktuella för gemcitabin + nab-paclitaxel eller FOLFIRINOX.

Alternativet gemcitabin i singeldos kvarstår också, men då kombinationen gemcitabin + nab-paclitaxel och FOLFIRINOX signifikant förbättrar 1-årsöverlevnaden jämfört med gemcitabin används denna regim endast för en mindre grupp patienter med hög ålder, dålig funktionsstatus eller uttalad komorbiditet.

Palliativ kemoterapi för lokalt avancerad sjukdom

För lokalt avancerade tumörer utan fjärrmetastasering är förstahandsalternativet, liksom vid metastaserad sjukdom, FOLFIRINOX till vital och motiverad patient, med gemcitabin + nab-paclitaxel som alternativ. Resultat för FOLFIRINOX visar dessutom att 30 procent responderar så bra på behandlingen och att de vid uppföljande utredning bedöms operabla. Det är därför viktigt att dessa patienter dras på MDT-konferens och att behandlingsutvärderande DT-undersökningar skyltas och diskuteras.

Andra linjens kemoterapi

Vid behandlingssvikt på första linjens behandlingar finns andra linjens behandlingar att erbjuda. Evidensen för vad som ska ges är begränsad och responssiffrorna i de studier som är gjorda är inte så positiva. Det krävs en diskussion i varje enskilt fall där patientens allmäntillstånd, motivation och tidigare behandling tas i beaktande.

För de patienter som i första linjen fått gemcitabin-baserad terapi finns fluorouracil + folinsyra att tillgå. CONKO-003-studien visade att oxaliplatin som tillägg till fluorouracil + folinsyra (OFF) ökade överlevnaden. Den senare Napoli-1-studien har visat att fluorouracil + folinsyra kan kombineras med nanoliposomalt irinotecan och öka överlevnaden något ytterligare. I Sverige inväntas dock hälsoekonomisk analys innan denna regim kan rekommenderas. FOLFIRINOX anses generellt för toxisk för att bli aktuell som andra linjens behandling. För patienter som initialt behandlats med FOLFIRINOX består andra linjens behandling av gemcitabin-baserad terapi, där bland annat gemcitabin + nab-paclitaxel har visats vara effektivt.

Palliativ radioterapi

Det är idag inte helt klarlagt om radioterapi för lokalt avancerad sjukdom har någon effekt eller inte. Studier har visat olika utfall, bland annat visade LAP-07, där patienter fick gemcitabin + erlotinib med eller utan radioterapi, att radioterapi inte gör någon skillnad, medan andra studier, till exempel ECOG-4201, visat på viss effekt av radioterapi.

Flertalet större randomiserade studier pågår för närvarande och kommer att utvärdera kemoterapins roll tillsammans med de nya standardbehandlingarna FOLFIRINOX och gemcitabin + nab-paclitaxel. Resultaten från dessa kan komma att klargöra radioterapins roll vid lokalt avancerad sjukdom, men terapin anses tills vidare kontroversiell och rekommenderas ej.

Palliativ behandling av senkomplikationer

Då pankreascancer har ett progressivt förlopp är det viktigt att patienterna remitteras till en palliativ enhet som kan överblicka och lindra sena symtom. Smärtproblematiken kan vara omfattande och kakexin kräver ofta nutritionstillägg. Med tiden utvecklas ofta en exokrin pankreasinsufficiens då bukspottkörtelns normalfunktion slutar fungera. Tillägg av pankreasenzym kan då ha en mycket bra effekt på patienternas bukbesvär men även på smärtan.

Överväxt på tunntarm och gallvägar kan ge gallstas och stopp i duodenum. Detta kräver ofta kirurgisk, endoskopisk eller radiologisk intervention. Tidigare var perkutant galldränage vanligt men har successivt blivit ersatt av endoskopisk stentning med metalstent. Dessa är att föredra då den grövre diametern minskar risken för ocklusion och att de kan ligga kvar under en längre tid. Metalstent har även rapporterats ge en mindre risk för kolangit.

För tarmocklusion kan kirurgisk gastroenterostomi vara ett alternativ, men dessa ingrepp har blivit mindre vanliga i och med att de endoskopiska alternativen har utvecklats. Endoskopiska duodonalstent har tagit över mer och mer, särskilt hos patienter med kort beräknad överlevnad och dåligt allmäntillstånd.

KURATIVT SYFTANDE BEHANDLING

Kirurgi

Kirurgi är den enda behandlingen med potentiellt botande utgång. Förutsättningen är att man vid den preoperativa radiologiska utredningen finner en lokal tumör som inte spridit sig utanför pankreas och som därför kirurgiskt kan reseceras med tumörfria resektionsränder (så kallad R0). Även om mer omfattande kirurgiska ingrepp har testats finns ingen evidens som visar på ökad överlevnad med utökad resektion som inkluderar bortopererande av para-aortala körtlar och nervplexan.

Valet av operativt ingrepp är beroende på var tumören sitter. Det vanligaste är **pankreatikoduodenektomi** (även kallad Whipple's operation) som utförs när tumören sitter i caput pankreatis (pankreas huvudet). Operationen innebär att caput, cirka 20 cm av tolvfingertarmen och nedre delen av magsäcken, den gemensamma gallgången och gallblåsan tas bort. Till ingreppet ingår även borttagenade av regionala lymfkörtlar (lymfadenektomi). Ingreppet är omfattande, men kan i högvolumscentra genomföras med låg mortalitet. En komplikation som kan uppstå är läckage av pankreassaft, vilket förlänger läkningsprocess och kräver ökad inläggande vårdtid.

Vid tumör i corpus och cauda pankreatis (pankreas kroppen och pankreassvansen) genomförs **distal pankreatektomi** med splenektomi. Då cauda-tumörer ger senare symtom och upptäcks senare är dessa tumörer ofta spridda vid diagnos, och den distala pankreatektomi är därför mindre vanlig än Whipple's operation. Ingreppet är dock mindre krävande både för patient och kirurg.

Total pankreatektomi kan också bli aktuell i särskilda fall, till exempel vid multifokalitet. Vid detta ingrepp tas hela pankreas bort, vilket leder till mycket svårreglerad diabetes då hela den endokrina funktionen av pankreas försvinner. Innan operationen erbjuds måste man därför bedöma om patienten klarar av att hantera detta.

Operationspreparatet skickas till patologi för histopatologisk bedömning. Tumören utgörs av en körtelstrukturförmande cancer som ofta är mucinproducerande. Kännetecknande är även den kraftiga stromala bindvävsreaktion som omger tumörcellerna, där upp till 80 procent av tumörens volym utgörs av bindväv.

Tumörer kategoriseras som högt, medelhögt och lågt differentierade. Detta är prognostiskt viktig information då de lågt differentierade adenokarcinomen har sämre prognos, men det påverkar inte valet av adjuvant behandling. Även lymfkörtlar bedöms och målet är att 15 regionala lymfkörtlar ska undersökas för säker N-klassificering och stadiindelning.

Patologi bedömer även om resektionsränderna är fria från tumörceller (R0) eller om det finns tumör ända ut i snittytan (R1) vilket gör att man kan utgå ifrån att tumörceller finns kvar i pankreas och att tumören därför inte är radikalt opererad.

Recidiv ses dock förr eller senare i över 70 procent av alla opererade patienter. Dessa ses oftast i lever (47 procent), lunga (22 procent), lokalt vid tumörbädden och de regionala lymfkörtlarna (17 procent), eller i peritoneum (13 procent).

Metastaserna har alltså med stor sannolikhet funnits där före operationen och visar på att dagens preoperativa utredning inte är ultimat och att vi är dåliga på att selektera rätt patient till kirurgi. Siffrorna gör även gällande att kirurgi i sig i de allra flesta fall inte är en botande behandling utan att kompletterande adjuvant behandling är nödvändig.

Adjuvant kemoterapi

Efter genomgången kirurgi är rutinen att alla patienter som kan ska erhålla adjuvant behandling för att minska risken för recidiv. Det finns nu många studier som har visat att detta är effektivt.

I ESPAC-1-studien i början på 2000-talet jämfördes kemoterapi efter operation med att avstå från sådan behandling.

Den kemoterapi som man jämförde mot var 5-FU kombinerat med folinsyra. Studien visade en ökad överlevnad i kemoterapiarmen med 19,7 månader jämfört med 14,0.

Senare kom CONKO-001-studien som jämförde kemoterapi med gemcitabin i sex cykler eller ingen adjuvant behandling (observation). Denna studie visade att femårsöverlevnaden ökade från 9 till 21 procent med given gemcitabin, med en medianöverlevnad på 23 månader.

I ESPAC-3-studien jämfördes 5-FU/folinsyra med gemcitabin. I denna studie sågs inga signifikanta skillnader mellan armarna (femårsöverlevnad på 16 mot 17,5 procent), men patienterna som fick gemcitabin uppvisade mindre biverkningar, bland annat i form av biverkningsrelaterade sjukhusinläggningar.

Dessa studier visar att adjuvant kemoterapi är bättre än observation, och att gemcitabin är bättre än 5-FU. Kemoterapi bör starta inom tre månader efter operation, och pågå i sex månader. Detta har gjort att standarden i Sverige länge varit att erbjuda gemcitabin till alla som genomgått kurativt syftande kirurgi.

Därefter har många kombinationsterapier tillsammans med gemcitabin testats utan direkt tydliga överlevnadsvinster. Men en stor förändring har skett under 2017 i och med att ESPAC-4-studien publicerades. Tillägg av kapecitabin (en oral 5-FU prekursor) hade tidigare visats ha viss effekt vid metastaserad sjukdom och därför jämfördes gemcitabin med gemcitabin + kapecitabin i ett adjuvant skede. Studien omfattar 722 patienter som fick sex cykler av antingen gemcitabin i singelbehandling en gång varje vecka i tre av fyra veckor (en cykel), eller gemcitabin tillsammans med kapecitabin i 21 dagar följt av en veckas uppehåll (en cykel). Skillnaden i medelöverlevnad utföll 25,5 mot 28,0 månader till fördel för kombina-

tionsbehandlingen (skillnaden i femårsöverlevnad är beräknad till 28,8 procent mot 16,3 procent). Särskilt stor var skillnaden i patienter med R0-status, där medelöverlevnaden var 39,9 månader för kombinationsbehandlingen jämfört med 27,9 för gemcitabin. Kombinationsbehandlingen visade dessutom en acceptabel biverkningsprofil. Denna studie har nu föranlett att gemcitabin + kapecitabin sedan våren 2017 anses vara adjuvant standardbehandling. Singel gemcitabin kvarstår som ett gott alternativ vid till exempel samtidig hjärt-kärlsjukdom.

I dagsläget genomförs flera randomiserade studier där andra kombinationer testas. Många av dessa kombinationer har visat sig vara effektiva vid metastaserad sjukdom men har alltså inte testats i adjuvant skede. I en studie testas kombinationen gemcitabin + nab-paklitaxel jämfört med gemcitabin i singelbehandling, och i en annan studie jämförs FOLFIRINOX med gemcitabin. Resultat väntas de närmaste åren och dessa studier har potential att ändra terapirekommendationerna ytterligare.

En intressant studie utförd i Japan, JASPAC-01, där S-1, en oral fluoropyrimidin, jämfördes med gemcitabin. S-1 ökade femårsöverlevnaden från 24,4 procent till 44,1 procent. Denna studie har ändrat behandlingsregimen i Japan. På grund av olika metabolism av S-1 i asiatiska och västerländska populationer avvaktas dock västerländska studier innan S-1 kan rekommenderas i väst.

Adjuvant radioterapi

Av de patienter som recidiverar efter kirurgi gör många det med lokalt återfall och därav har tillägg av radiokemoterapi som adjuvant behandling diskuterats och testats i studier. För närvarande går RTOG-0848 där man utöver sex månader med gemcitabin randomiserar till 28 fraktioner fluorouracilbaserad kemoradioterapi eller ej. Tills dess att resultat är publicerade finns ingen direkt evidens som stöder tillägget av radioterapi efter adjuvant kemoterapi, och adjuvant radioterapi är därför inte standard.

Neoadjuvant kemoterapi av primärt resektabla tumörer

Neoadjuvant behandling definieras som behandling före operation. I och med att risken är hög för recidiv efter operation är tanken med neoadjuvant kemoterapi att erhålla bättre lokal kontroll av sjukdomen och att få en möjlighet att upptäcka patienter med aggressiv tumörbiologi och latent metastaser och på så sätt skilja ut de med dålig prognos (cirka 30 procent progredierar till metastaserad sjukdom under neoadjuvant behandling). Dessutom är sannolikheten att kunna ge fulldos kemoterapi före operation större än efter då patienter i konvalescensskedet kan vara i sämre fysisk kondition. Det finns även bevis för att läkemedelsdistributionen i sårblådan efter operation är sämre än före.

Endast retrospektiva meta-analyser har gjorts och dessa har antingen inte kunnat visa någon skillnad, eller en väldigt liten ökning i överlevnad mellan de patienter som fått neoadjuvant behandling och de som opererats direkt och sedan fått adjuvant behandling. Då detta är historiska data har dock många av de i studierna ingående patienterna erhållit behandlingsregimer som inte når dagens standard.

Aktuella guidelines från NCCN (National Comprehensive Cancer Network) är dock att ge neoadjuvant kemoterapi till patienter med dålig prognos, som vid kraftigt förhöjt Ca19-9, stor primärtumör, konstaterad regional lymfkörtelmetastaser samt kliniska tecken som svår anorexi/viktnedgång. Man tar inte ställning till vilken regim, men FOLFIRINOX alternativt gemcitabin + nab-paklitaxel är de som omtalas mest utifrån att det är de som är mest effektiva vid metastaserad sjukdom.

Ett flertal studier pågår nu för att slutgiltigt klargöra om neoadjuvant behandling är bättre än adjuvant behandling och om det i så fall ska rekommenderas för alla resektabla patienter eller om det är en selekterad patientgrupp som har nytta av och ska erbjudas neoadjuvant behandling.

Bland annat jämförs neoadjuvant FOLFIRINOX med neoadjuvant gemcitabin + nab-paklitaxel, neoadjuvant FOLFIRINOX med adjuvant gemcitabin samt neoadjuvant gemcitabin + nab-paklitaxel med adjuvant gemcitabin + nab-paklitaxel. Samtliga dessa studier väntas vara klara om några år. Innan dessa studier presenteras är dock evidensläget oklart, även om trenden är att det blir vanligare runt om i världen. I Sverige är neoadjuvant kemoterapi till primärt resektabla pankreastumörer inget som genomförs som rutin.

DOWNSTAGING AV GRÄNSRESEKTABEL SJUKDOM

Om evidensläget för neoadjuvant terapi vid resektabel sjukdom inte är övertygande (se avsnittet ovan) så finns det mer underlag för neoadjuvant behandling vid gränsresektabel sjukdom.

I högspecialiserade centra kan tekniskt utmanande operationer utföras där tumörens engagemang i porta-venen och v. mesenterica superior, eller båda, rutinmässigt och på ett säkert sätt resecceras. Dock är det betydligt svårare att uppnå R0 om stora artärer som a. mesenterica superior är involverad. En tumör räknas därför som gränsresektabel om fjärrmetastaser inte har påvisats, men där venöst engagemang av v. mesenterica superior eller porta-venen påträffats och där engagemang i a. gastroduodenale upp till a. hepatica eller begränsat engagemang av a. mesenterica superior (mindre än 180° av cirkumferensen) finns. Istället för riskfylld operation vid gränsresektabla tillstånd rekommenderas därför neoadjuvant behandling i downstaging-syfte. Tanken är att eliminera mikrometastaser och potentiellt minska primärtumören.

Flera mindre studier som retrospektivt granskat effekten av preoperativ behandling har visat att gemcitabin eller 5-FU ger respons i endast 10 procent av fallen. Mer aggressiva behandlingar, som t.ex. FOLFIRINOX, gemcitabin + nab-paklitaxel, eller gemcitabin i kombination med radioterapi har även visat sig vara mer effektiva i mindre prospektiva kohorter. Dock finns inga större randomiserade studier i dagsläget. Men generellt kan förväntas att upp till en tredjedel av de tumörer som initialt bedömts vara gränsresektabla i slutänden resecceras radikalt efter neoadjuvant downstaging. Även en tredjedel förväntas progrediera till metastaserad sjukdom under den neoadjuvanta behandlingen.

I Sverige råder ingen konsensus angående behandlingsregim, men behandling med FOLFIRINOX, gemcitabin + nab-paklitaxel eller gemcitabin-kapecitabin kan övervägas. Beslut och uppföljning ska ske på MDT-konferens. När beslut väl är taget om neoadjuvant behandling av gränsresektabel sjukdom är det bara de patienter som uppvisar tecken på fjärrmetastaser eller kraftig försämring i allmäntillståndet som bör avstå kirurgi. Det krävs alltså inte synlig tumörminskning för att kirurgi ska avblåsas.

”Det optimala, om än mest utmanande, vore att utveckla ett test för att detektera tidig sjukdom i ett presymptomatiskt skede.”

FRAMTIDSUTSIKTER – DISKUSSION

Trots att många framsteg gjorts de senaste 20 åren både vad det gäller förfinade kirurgiska tekniker och att mer effektiva kombinationer av både palliativ och adjuvant kemoterapi är det fortfarande väldigt få som överlever sin pankreascancer. Detta gör pankreascancer till en av de mest dödliga cancertyperna vi har idag.

Orsakerna till detta är förstås flera. En uppenbar orsak är att vi idag detekterar sjukdomen när majoriteten av

patienterna redan har utvecklat spridd sjukdom. Att utveckla screeningprogram för högriskgrupper och individer från familjer med hereditär belastning är ett uppenbart steg i rätt riktning för att komma åt detta. Men majoriteten av fallen är sporadiska och det optimala, om än mest utmanande, vore att utveckla ett test för att detektera tidig sjukdom i ett presymptomatiskt skede. Det finns indikationer på att cancerceller ligger latent i primärtumörsområdet under en lång tid innan symtom gör sig gällande, och att flytta fram operationstillfället tidigare i sjukdomsförloppet skulle få stora effekter på prognosen.

En annan orsak till den höga dödligheten är att vi saknar verktyg att korrekt klassificera sjukdomen på molekylär nivå. Vi selekterar idag patienter till olika behandlingar baserat på allmäntillståndet och inte på tumörbiologiska aspekter. Dagens rutinmässiga histopatologiska utredning är trubbig, och består i stort sett endast av en morfologisk beskrivning av tumören. Det vi idag kallar pankreascancer utgörs förmodligen av ett flertal undergrupper som var och en bör behandlas olika och har olika prognos. Under de senaste åren har ett antal vetenskapliga rapporter publicerats

där ett stort antal pankreastumörer har sekvenserats. Dessa studier har uppenbarat den intertumoral heterogeniteten och att mutationslandskapet ser väldigt olika ut hos olika individer har också gjort att ett antal undergrupper börjar skönjas. Det är nu viktigt att vi förstår den bakomliggande tumörbiologin för dessa undergrupper så att varje patient får den mest effektiva behandlingen för sin tumörtyp.

Ett ytterligare exempel på individualiserad behandling är att undersöka

förekomsten av de transportproteiner som de olika kemoterapeutiska läkemedlen använder sig av när de tas upp i cancercellen. Gemcitabin, som länge har varit en hörnsten i den adjuvanta behandlingen, kräver transport in i cellkärnan och för detta krävs uttryck av ett transportprotein, Ent1. Studier visar att patienter med lågt uttryck av detta protein i sin tumör har en sämre respons och förmodligen bör erbjudas något annat än gemcitabin som adjuvant terapi. En postoperativ bedömning av Ent1-uttrycket kan därför inom en snar framtid bli vägledande för adjuvant terapival.

Utsikterna för att radikalt förbättra pankreascancers dystra prognos genom ytterligare förfining av kirurgiska metoder eller nya kombinationer av befintliga kemoterapier måste dock anses vara liten. För att verkligen revolutionera pankreascancerfältet måste vi tillbaka till ritbordets och finna nya strategier och utnyttja andra sjukdomsmekanismer och på så sätt angripa nya aspekter av patofysiologin. Här finns alltså ett stort behov av grundforskning. Då över 90 procent av tumörerna har det gemensamt att de har en aktiverande mutation i KRAS-genen har en effektiv inhibitor av detta muterade protein potential att ha goda effekter. Att designa en sådan inhibitor har varit utmanande, men forskning pågår. En annan intressant aspekt är pankreastumörens höga innehåll av bindvävsstroma, som dels kan förhindra adekvat penetration av givna läkemedel i cancerområdet, men som också kan fungera som en reservoar av för tumören viktiga tillväxtfaktorer. Att angripa stromat är ett tema för grundforskningen, och här är flera intressanta läkemedel under utveckling som bryter ner stromat eller inhiberar cancercellernas interaktioner med stromat och därmed blockerar stromats tumörhjälpande effekter. Men det forskningsområde som kanske inom det närmaste tidsperspektivet har potential att förändra behandlingen av pankreascancer är utvecklandet av immunoterapier. Hittills har de nya immunomodulerande läkemedlen inte visat sig vara effektiva för pankreascancer. Denna tumör är immunologiskt utmanande delvis på grund av

det höga bindvävsinnehållet. Men nya kombinationer och vidare utveckling av immunoterapi är på gång, bland annat genom utvecklandet av cancer-vaccinationer.

REFERENSER

Pancreatic cancer.

Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):73-85. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26830752

Current and future therapies for advanced pancreatic cancer. Gupta R, Amanam I, Chung V. *J Surg Oncol*. 2017 Jul;116(1):25-34. doi: 10.1002/jso.24623. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28591939

A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pedrazzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1200-10. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):726. PMID: 15028824 Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1473-81. PMID: 24104372

Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2010 Sep 8;304(10):1073-81. PMID: 20823433

Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.

Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glime-lius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. *Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024. PMID: 28129987

Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y; JASPAC 01 Study Group. *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):248-57. PMID: 27265347

Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403-13. PMID: 9196156

Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960-6. PMID: 17452677

FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25. PMID: 21561347

Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjuland SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703. PMID: 24131140

Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer.

DANIEL ÖHLUND, BITRÄDANDE UNIVERSITETSLEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER/WALLENBERG CENTRUM FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN, UMEÅ UNIVERSITET, OCH ST-LÄKARE, CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, DANIEL.OHLUND@UMU.SE



CHRISTINA EDWINDOTTER ARDNOR, SPECIALISTLÄKARE, CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, CHRISTINA.EDWINDOTTER@ONKOLOGI.UMU.SE

