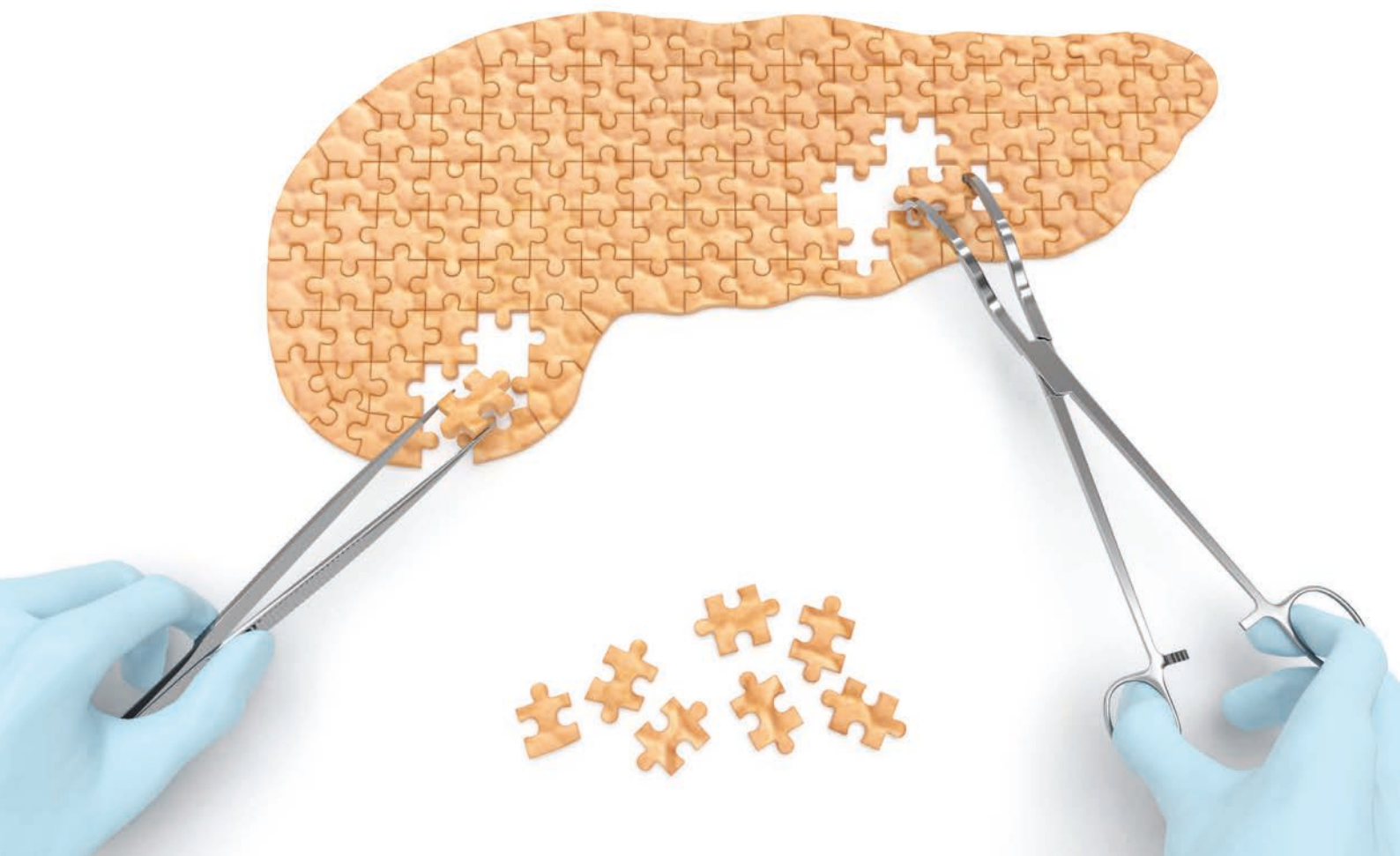


KAN MAN **DIAGNOSTISERA** **PANKREASCANCER** TIDIGT?

Det finns statistiska indikationer som talar för att exokrin pankreascancer kommer att vara den cancerform i världen som förorsakar flest dödsfall år 2050¹. Det understryker vikten av att hitta vägar att förebygga, tidigt diagnostisera och behandla denna cancerform på ett mycket effektivare sätt än vad vi är mäktiga idag.

Det skriver **Åke Andrén-Sandberg**, professor emeritus i kirurgi, i en översikt av kunskapen på området.



Avseende tidig diagnostik framhävs oftast vikten av avsaknad av symtom i tidigare stadier som den viktigaste faktorn. Både de exokrina och endokrina delarna har en sådan överkapacitet att insufficienser blir kliniska först då cirka 85 procent av körteln förstörts. Därutöver har pankreas inga sensoriska nerver, vilket innebär att processer i körteln inte kan ge smärta förrän kringliggande vävnader påverkas.

Mot detta ska ställas att enligt *Japan Pancreatic Cancer Registry* (JPCR) uppnår 80 procent av patienterna femårsöverlevnad i stadium TS1a (tumörer < 10 mm)². Dessutom är det idag väl belagt att det finns en genetisk progression där *pancreatic intraepithelial neoplasia* (PanIN) gradvis förändras till cancer enligt ett bestämt mönster, och där de sista stadierna inte är stoppbara med nuvarande metoder³. Det är också visat de gradvisa genetiska förändringarna i förhållande till de morfologiska förändringarna: exempelvis Kras-mutationer i PanIN-1, inaktivering av p16 i PanIN-2 och inaktiverande mutationer av TP53 och SMAD4 i PanIN-3. Det finns således en systematik i cancerutvecklingen som borde vara möjlig att använda i cancerdiagnostiken.

PANCREASCANCERNS TIDSFÖRLOPP

I studier huvudsakligen baserade på tumörer funna vid obduktioner redovisa-

des att man kan förvänta sig att det tar 11,7 år från den initierande cancerogena processen till dess det finns en malign cellklon, ytterligare 6,8 år i stadium I-II till utveckling av metastatiska cellkloner och sedan ytterligare 2,7 år i stadium III-IV till dess den obehandlade patienten avlider^{4, 5}. Om detta stämmer borde det finnas åtminstone 2–3 år då patienten har en ”tidig pankreascancer” som vore möjlig att finna.

I ytterligare en studie från samma forskningsgrupp värderades celltillväxthastigheter vid pankreascancer i en matematisk modell⁶. Modellen talar mycket starkt för att alla fall av pankreascancer då de ger sig till känna kliniskt har alla egenskaper som fordras för att sätta metastaser. Om tumören är 10 mm är det sannolikt att det då finns metastaser utanför det alldeles närmaste tumörområdet i 28 procent av patienterna. Om tumören är 20 respektive 30 millimeter stor är risken för att den ska ha hunnit metastasera 73 respektive 94 procent. Dessa data talar för att man ska inrikta sig på att finna tumörer i storleksordningen 10 mm eller mindre, eftersom de då är upptäckbara med gängse bild-tekniker: ultraljud, datortomografi och magnetkamera.

RISKGRUPPER

Eftersom små pankreascancrar inte ger några kliniska symptom innebär det att de små tumörer som rapporterats ex-

empelvis till Japanska Cancerregistret antingen upptäckts i samband med exempelvis CT för andra symtom eller som resultat av regelrätt screening – att de skulle varit asymptomatiska förutom i undantagsfall. Det innebär att det är en högst selekterad grupp.

Screening av oselektade populationer har diskuterats i flera decennier, men har ännu inte befunnits kostnadseffektivt⁷. Däremot är man idag helt överens om att högriskgrupper kan och bör screenas⁸. Dessa screeningar kanske endast kommer att vara relevanta för 5–15 procent av samtliga som drabbas av pankreascancer – övriga är ”sporadiska” cancrar men om man borträknar den stora andel av pankreascancerpatienter, som uppnått en så hög biologisk ålder att kurativ kirurgi inte längre är möjlig, kommer andelen som bör erbjudas screening att bli mycket större och kostnaden per funnen, resekel, cancer att bli rimlig.

Diabetes

Det är väl belagt i litteraturen att en stor andel (upp till 80 procent) av patienterna med nydiagnostiserad pankreascancer har diabetes eller åtminstone störd glucosomsättning⁹, och för en betydande andel är det första symtommet – sett retrospektivt – som kan relateras till pankreascancern. Det är också vetenskapligt belagt i en meta-analys av 41 studier att överlevnaden



hos de patienter som har diabetes vid diagnosställandet av pankreascancer är kortare efter kurativt syftande resektion, medan det däremot var betydelsefullt om tumören inte var resektabel. De som hade sämst prognos av de resektabla var de som hade debut av diabetes kort tid innan diagnosen av pankreascancer¹⁰. Antalet som insjuknar i diabetes i åldrarna 50–75 år är emellertid så stort att det av hälsoekonomer idag inte anses tillräckligt kostnadseffektivt att göra datortomografi av pankreas på alla. Om det finns några nytillkomna buksymtom ska dock indikationen för datortomografi (eller MR) vara vid.

Hereditär pankreatit

Hereditär pankreatit är en numera väldefinierad sjukdom där ett flertal mutationer är beskrivna, i första hand relaterade till trypsinsyntesen och inhibition av trypsin intrapancreatiskt. De allvarligaste fallen inträffar redan under barndomen och minst 90 procent av patienterna debuterar före 20 års ålder. Kliniskt är denna lilla patientgrupp sällan ett problem eftersom patienterna nästan alltid är mycket väl informerade om sin sjukdom och risken för utveckling av pankreascancer (kumulativ risk 40–70 procent för hela gruppen, högre risk ju äldre patienten blir, högre vid uttalade symtom och högre om ärftligheten kommer från faderns sida¹¹). Denna patientgrupp ska skötas av specialkunniga läkare (kirurger eller gastroenterologer), som då också måste sköta cancerövervakningen.

Övrig kronisk pankreatit

Redan 1993 rapporterade en forskargrupp (i vilken jag arbetade)^{12,13} att den kumulativa risken för pankreascancer var 1,8 procent efter 10 års sjukdom och 4,0 procent efter 20 år, vilket innebär en riskökning på 26 gånger. Detta innebär en helt signifikant riskökning, vilken sannolikt inte beror på pankreatisjukdomen i sig utan grundas på den kroniska inflammationen, motsvarande ökad risk för cancer vid långvarig inflammation ses ju i matstrupe, magsäck, colon etc. Dessvärre är den ökade risken för cancer för populationsgruppen som helhet en bisak jämfört med smärtproblematiken, beroende av alkohol och analgetika, sociala och psykologis-

ka problem med mera. Den bör emellertid hållas i minnet för patienter i gott allmäntillstånd med kronisk pankreatit.

Familjär pankreascancer (FPC)

Familjär pankreascancer definieras som att det rör sig om en pankreascancer som drabbar minst två förstagsgrads-släktingar (föräldrar, far/morföräldrar på samma sida, syskon, barn)¹⁴. Sammanlagt anges 4–10 procent av alla pankreascancerfall tillskrivas den familjära typen; i Sverige ligger det sannolikt närmre den lägre siffran (kanske beroende på att tillståndet ägnats liten klinisk uppmärksamhet hittills). Typiskt är att cancer främst drabbar yngre (relativt sett) patienter, och det är tveksamt om inträffade cancerfall efter exempelvis 75 år ålder ska inräknas i begreppet.

Det finns en rad definierbara genetiska mutationstillstånd som också ger en ökad risk för pankreascancer, men det är tveksamt om dessa ska inräknas i FPC enligt fundamentalistiska epidemiologer. Bland de genetiska tillstånden kan räknas bland andra Peutz-Jeghers syndrom, hereditär bröst-ovariecancersyndrom (HBOC), Lynchs syndrom och familjär adenomatös polypos samt en rad än mer ovanliga. Om man skiljer ut ovanstående syndrom från övriga FPC visas de förra vara i klar minoritet, det vill säga att man fortfarande inte rätt ut vilka genetiska förändringar som ger flertalet FPC¹⁴. Flera av universitetsklinikernas avdelningar för klinisk genetik har emellertid i samråd med kliniska pankreatologer särskilda protokoll för uppföljningen av dessa patientgrupper. Det finns också ett stort europeiskt register baserat i Liverpool, som ger allt mer data om tillståndet allteftersom uppföljning och vävnadsprover kunnat analyseras.

Typiskt är att vid undersökning av resektat från FPC-patienter så ser man multipla PanIN-foci i olika stadier, och en rad olika mutationer – nästan alltid begynnande med K-ras – kan påvisas, tydande på att det snarare är en fråga om *när* de drabbade ska få pankreascancer kliniskt än om.

IPMN

Intraductal polyös mucinös neoplasi (IPMN) är ett förstadium som uppmärksammas alltmer under senare år,

och som med säkerhet förorsakar några procent av alla pankreascancerfall i Sverige. Det föreligger dock både kvantitativa och kvalitativa frågeställningar avseende cancerutvecklingen och dessutom etiska dilemman eftersom upptäcktsfrekvensen är högst i de åldersgrupper då riskerna med kirurgisk behandling är störst. Idag finns ett mycket stort antal välgjorda långtidsuppföljningar avseende opererade patienter och även om siffrorna skiljer sig väsentligt mellan olika undersökningar kan man ange 3 procents livstidsrisk för patienter med *branch-duct IPMN* och 30 procent för de med *main-duct IPMN*. Trots dessa höga siffror är uppföljningen och behandlingen ändå ifrågasatt på grund av det stora antalet patienter och vår fortfarande otillräckliga möjlighet att skilja ut patienter med hög risk för cancer från dem som sannolikt aldrig kommer att få cancer^{15–17}. Det föreligger också ett dilemma när man ställer den enskilda IPMN-patientens bästa mot vilka resurser som står till buds för hela IPMN-gruppen.

SCREENING I JAPAN

Ett japanskt projekt för pankreascancer-screening i full skala har presenterats: ”the Onomichi project”^{18,19}. Onomichi city är en för japanska förhållanden liten stad med bara 150 000 invånare nära Hiroshima i västra Japan. Man startade där ett formellt screeningprogram avsett att nå hela befolkningen år 2007. Allmänläkarna undervisades avseende riskfaktorer, ultraljudsundersökning (som ju regelmässigt görs av allmänläkare i Japan), inkluderande EUS, etc. och det inrättades en ”snabblinje” till ett antal pankreasspecialister. Under de första 8 åren fick specialisterna 6 457 potentiella patienter på remiss och av dessa hade slutligen 399 pankreascancer, varav 16 hade pankreascancer in situ. Detta innebär bara cirka 3 fall av pankreascancer per 10 000 invånare och år, men att 4 procent av de upptäckta cancerfallen var funna in situ är ändå imponerande.

Det ska bli spännande att följa denna satsning i framtiden – i Sverige får vi till dess i första hand inrikta oss på noggrann uppföljning, alternativt screening, av särskilda riskgrupper.

REFERENSER

1. Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS. Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 529-36.
2. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, Maguchi H, Yanagisawa A, Tanaka M. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-92.
3. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJ. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 579-86.
4. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, Kamiyama M, Hruban RH, Eshleman JR, Nowak MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1114-7.
5. Yachida S, White CM, Naito Y, Zhong Y, Brosnan JA, Macgregor-Das AM, Morgan RA, Saunders T, Laheru DA, Herman JM, Hruban RH, Klein AP, Jones S, Velculescu V, Wolfgang CL, Iacobuzio-Donahue CA. Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long-term survivors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6339-47.
6. Haeno H, Gonen M, Davis MB, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell* 2012; 148: 362-75.
7. Poruk KE, Firpo MA, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer. *Adv Surg* 2014; 48: 115-36.
8. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijft I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M. 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.
9. Wang F, Herrington M, Larsson J, Permert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003; 2: 4.
10. Mao Y, Tao M, Jia X, Xu H, Chen K, Tang H, Li D. Effect of diabetes mellitus on survival in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 17102.
11. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-6.
12. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, DiMagno EP, Andrén-Sandberg Å, Domellöf L, Di Francesco V. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Eng J Med* 1993; 328: 1433-7.
13. Andrén-Sandberg Å, Dervenis C, Lowenfels B. Etiologic links between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 97-103.
14. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, Maguchi H, Mizuma M, Takahashi H, Wada K, Hosoi H, Yachida S, Suzuki M, Usui R, Furukawa T, Furuse J, Sato T, Ueno M, Kiyozumi Y, Hijioka S, Mizuno N, Terashima T, Mizumoto M, Kodama Y, Torishima M, Kawaguchi T, Ashida R, Kitano M, Hanada K, Furukawa M, Kawabe K, Majima Y, Shimosegawa T. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 935-48.
15. Imbe K, Nagata N, Hisada Y, Takasaki Y, Sekine K, Mishima S, Kawazoe A, Tajima T, Shimbo T, Yanase M, Akiyama J, Fujimoto K, Uemura N. Validation of the American Gastroenterological Association guidelines on management of intraductal papillary mucinous neoplasms: more than 5 years of follow-up. *Eur Radiol* 2017 Aug 2 [Epub ahead of print].
16. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Wolpin BM, Mucci LA, Brugge WR, Mino-Kenudson M, Patino M, Sahani DV, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-Del Castillo C. Long-term risk of pancreatic malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm in a referral center. *Gastroenterology* 2017; 153: 1284-94.
17. Farrell JJ. Editorial: stopping pancreatic cyst surveillance? *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1162-4.
18. Hanada K, Okazaki A, Hirano N, Izumi Y, Minami T, Ikemoto J, Kanemitsu K, Hino F. Effective screening for early diagnosis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 929-39.
19. Hanada K, Amano H, Abe T. Early diagnosis of pancreatic cancer: Current trends and concerns. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017; 1: 44-51.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI, ÅKE.ANDRENSANDBERG@GMAIL.COM

