

PANKREASCANCERPATIENTEN – aspekter på patienten inför

Pankreascancer drabbade i Sverige år 2017 719 män och 723 kvinnor. Före 55 års ålder är risken att drabbas av sjukdomen ungefär 1 promille och före 75 år 7–8 promille. För en 70–75-årig person är risken ungefär 1 på 1 000 att drabbas av malign pankreascancer det närmsta året – vilket innebär att det är en av den gamla människans sjukdomar. Detta skall hållas i minnet när man diskuterar behandling, må den vara kirurgisk eller farmakologisk.

Antalet nya pankreascancerfall i Sverige är relativt konstant de senare åren. Den svenska cancerincidensen kan betecknas som ”medelhög” ur internationell synvinkel. Enligt American Institute for Cancer Research fann man de högsta åldersstandardiserade incidenssiffrorna 2018 i Ungern och Uruguay för män, och Lettland och Moldavien för kvinnor.

EPIDEMIOLOGISKA SKILLNADER I SVERIGE

Ur epidemiologisk synvinkel kan det vara intressant att man bland män finner den högsta incidensen i Stockholms län (18,2 fall per 100 000 invånare) och lägst i Norrbottens län (4,6 fall per 100 000 män). Bland kvinnor är skillnaderna betydligt mindre, men med ett likartat mönster förutom att Kalmar län sticker ut med en hög incidens (19,3 fall per 100 000 kvinnor). Ur behandlingssynpunkt är naturligtvis dessa skillnader irrelevanta.

UTÖKADE BEHANDLINGSINDIKATIONER

I runda tal kommer 20–25 procent av patienter med nyupptäckt pankreascancer att genomgå en radikalt syftande operation (lite olika för olika universitetssjukhus) – en siffra som gradvis ökats genom att man diagnostiserar cancer i corpus och cauda oftare i resektionsmöjligt skede, att man gör fler operationer av cancer med överväxt på de retropankreatiska kärlen med efterföljande kärlrekonstruktioner samt att man är djärvare med att operera äldre och skörare patienter. Möjligen kan det också spela en roll att man under senare år också försöker med ”down-sizing” av tumörer genom neoadjuvant terapi. Huruvida denna terapi är av värde kan diskuteras, men om man väl påbörjat neoadjuvant är det rimligt att man fullföljer genom att åtminstone göra ett försök till resektion^{1,2}.

Cirka hälften av pankreascancerpatienterna som diagnostiseras idag har spridd cancer (oftast levermetastaser) vid diagnostiktillfället och är då per (nuvarande) definition obotliga, men cytostatika kan ges för att de ska må

bättre och kanske leva längre – indikationen är inte självklar men rimlig om livet i sig kan ges rimlig kvalitet. Indikationerna för cellgiftsbehandlingen är dåligt standardiserade i Sverige idag, och betydande skillnader finns mellan olika sjukhus. Eftersom resultaten minskade symtom och/eller förlängd överlevnad respektive acceptabla biverkningar – sällan är så goda som patienten tror och hoppas är det viktigt att informera patienten på ett korrekt sätt (inkluderande att inte ta ifrån patienten hopp)³⁻⁵.

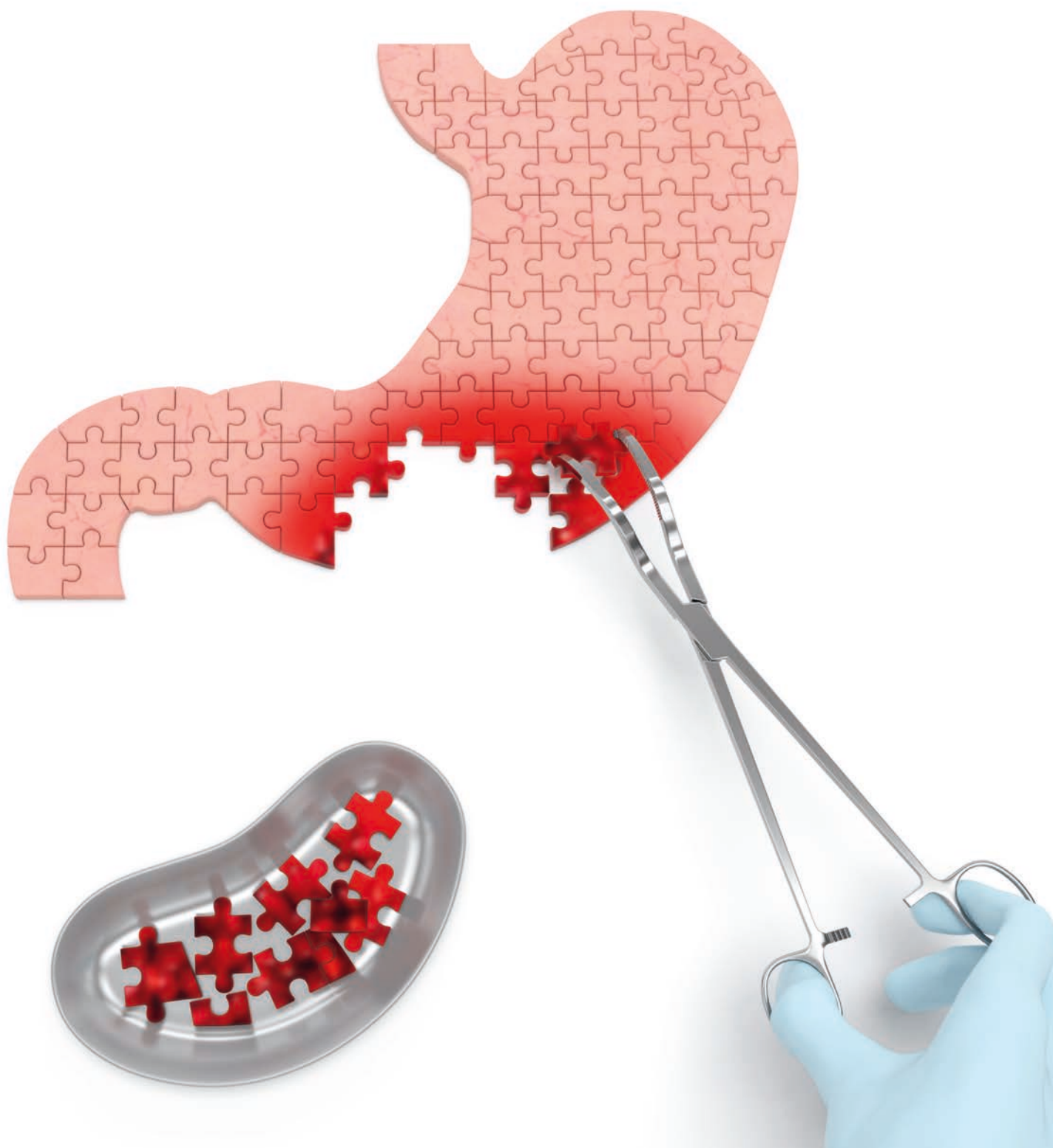
Den sista fjärdedelen av patienterna får inte cytostatikabehandling eftersom de är för sköra eller har för massiv sjukdom för att terapin ska kunna ge någon positiv effekt. Naturligtvis ska de få all den övriga palliativa behandling som de behöver^{6,7}. En liten andel av patienterna som erbjuds cytostatika avstår dessutom av rädsla för att biverkningar ska ge dem för låg livskvalitet i deras återstående begränsade liv.

Ett av de största framstegen avseende kurativ syftande behandling vid pankreascancer är kombinationen av radikal kirurgi efterföljd av cytostatika (adjuvantbehandling). I främst de europeiska, randomiserade ESPAC-studierna – där den första publicerades 2001 och ESPAC-4 år 2017⁸⁻¹⁰ – har effekten



EFTER OPERATIONEN

adjuvantbehandlingar





av adjuvantbehandling visats så klart att det idag rekommenderas till alla radikalopererade patienter.

PRAKTISKA PROBLEM INFÖR ADJUVANTBEHANDLINGEN

Adjuvant behandling vid pankreascancer är annorlunda än adjuvantbehandling vid andra cancersjukdomar av två skäl: dels att sjukdomen påverkar allmäntillståndet så dramatiskt, dels att den kirurgiska behandlingen är så krävande för patienten.

Preoperativ diabetes

Diabetes kan var ett första symtom på pankreascancer, och i de randomiserade ESPAC-studierna har cirka en fjärdedel av patienterna diabetes inför operation, ungefär hälften av dessa insulinbehandlade¹⁰. Större delen av patienterna har nyligen fått sin diabetes diagnostiserad och alla har typ 2-diabetes (diabetes typ 1 tycks skydda mot pankreascancer).

Preoperativ viktnedgång

Det är direkt ovanligt att patienter med nydiagnostiserad pankreascancer inte har gått ner i vikt – men det är sällan som viktnedgång leder till att patienten söker läkare (70 procent söker på grund av gulsot och 30 procent med huvudsymtomet smärta). I en studie uppgavs 72 procent av patienterna ha en ”substantial” viktsförlust¹¹ och i en annan med 510 patienter hade 21 procent för-

lorat minst 15 procent av sin kroppsvikt¹². Somliga patienter är gravt undernärade, men de flesta patienter som radikalopereras har en relativt måttlig viktninggång.

Postoperativa komplikationer

Det största problemet inför önskad adjuvantbehandling är den höga komplikationsfrekvensen efter pankreasresektioner – ofta cirka 30 procent (enligt Dindo-Claviens skala där grad III representerar en väsentlig komplikation)¹³⁻¹⁵. Detta innebär att nästan en tredjedel av patienterna inte kan få adjuvantterapi eftersom de inom de cirka 8 postoperativa veckorna har en allvarlig pågående komplikation eller inte har hämtat sig från en som har hävts.

Viktninggång på grund av operationen

Pankreascanceroperationer är krävande för patienterna – med respektive utan komplikationer – och innan vikturvan vänder har patienterna genomsnittligt förlorat 8-10 procent av vikten omedelbart preoperativt^{16,17}, vilket således ska läggas till den preoperativa viktninggången. Vid ingången till adjuvantbehandlingen är patienterna som regel malnärade.

Postoperativ diabetes

Inte bara vid total pankreatectomi – 5–10 procent av alla pankreasresektioner för cancer – utan också vid radikalt syftande kranial respektive distal pan-

kreasresektion tillkommer diabetes i cirka 20 respektive 15 procent av fallen^{18,19}. Ur patofysiologisk synvinkel är det intressant (men inte i praktisk sjukvård) att enstaka patienter med diabetes preoperativt blir av med sin hyperglycemi postoperativt²⁰. Vid diabetesbehandling efter pankreasectomi är det viktigt att komma ihåg att inkretin-baserad behandling inte fungerar efter Whipple-liknande operationer.

Postoperativa nutritionssvårigheter

Inte bara hormonbalansen blir rubbad av pankreatectomi utan också – kanske till och med främst – matsmältningen. Alla patienter som saknar duodenum och första delen av jejunum saknar det hormon, cholecystokinin (CCK) som får pankreas att utsöndra digestiva enzymer till tarmen. I tarmen finns tillräckligt med kolhydrat- och proteinspjälknade enzymer för att klara detta, medan det fettspjälknade lipaset saknas. Detta gör att patienterna får symptom av att allt intaget fett försvinner ut med tarmen, vilket inom några månader ger en grav undernäring om inte digestiva enzymer tillförs (Creon)^{21,22}. Detta är emellertid inte så lätt eftersom det ska balanseras mot eventuell restsalttsyra i magsäcken som vid för stor mängd ger magsår då pankreas-bikarbonat inte längre neutraliserar, men å andra sidan behövs i liten mängd för att lösa ut pankreasenzymerna.

SLUTORD

Adjuvantbehandling efter pankreatectomi är krävande för både patient och läkare, men den senare gruppen måste utöver sitt onkologiska kunnande också förstå patofysiologin efter pankreasresektioner. Om patienterna ska klara adjuvantbehandlingen måste malnutritionen och hormonsomsättningen behärskas – tillika med psykologiska-sociologiska faktorer.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG
PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI



REFERENSER

1. Heinrich S, Lang H. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: definitions and benefits. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E1622.

2. Shrestha B, Sun Y, Faisal F, Kim V, Soares K, Blair A, Herman JM, Narang A, Dholakia AS, Rosati L, Hacker-Prietz A, Chen L, Laheru DA, De Jesus-Acosta A, Le DT, Donehower R, Azad N, Diaz LA, Murphy A, Lee V, Fishman EK, Hruban RH, Liang T, Cameron JL, Makary M, Weiss MJ, Ahuja N, He J, Wolfgang CL, Huang CY, Zheng L. Long-term survival benefit of upfront chemotherapy in patients with newly diagnosed borderline resectable pancreatic cancer. *Cancer Med* 2017; 6: 1552-62.
3. Ellenrieder V, König A, Seufferlein T. Current standard and future perspectives in first- and second-line treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Digestion* 2016; 94: 44-9.
4. Le N, Vinci A, Schober M, Krug S, Javed MA, Kohlmann T, Sund M, Neesse A, Beyer G. Real-world clinical practice of intensified chemotherapies for metastatic pancreatic cancer: results from a pan-european questionnaire study. *Digestion* 2016; 94: 222-9.
5. Portal A, Pernot S, Siauve N, Landi B, Lepère C, Colussi O, Rougier P, Zaanan A, Verrière B, Taieb J. Sustained response with gemcitabine plus Nab-paclitaxel after folfoxir failure in metastatic pancreatic cancer: report of an effective new strategy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: e23-6
6. Perone JA, Riall TS, Olino K. Palliative care for pancreatic and periampullary cancer. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 1415-30.
7. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, Uronis HE, Ramnathan RK, Crane CH, Engebretson A, Ruggiero JT, Copur MS, Lau M, Urba S, Laheru D. Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2784-96.
8. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaïne F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-85.
9. 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. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304(10):1073-81.
10. 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, Glimelius 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. 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. *Lancet* 2017; 389: 1011-4.
11. Nemer L, Krishna SG, Shah ZK, Conwell DL, Cruz-Monserrate Z, Dillhoff M, Gutteridge DC, Hinton A, Manilchuk A, Pawlik TM, Schmidt CR, Talbert EE, Bekaii-Saab T, Hart PA. Predictors of pancreatic cancer-associated weight loss and nutritional interventions. *Pancreas* 2017; 46: 1152-7.
12. Olson SH, Xu Y, Herzog K, Saldia A, DeFilippis EM, Li P, Allen PJ, O'Reilly EM, Kurtz RC. Weight loss, diabetes, fatigue, and depression preceding pancreatic cancer. *Pancreas* 2016; 45: 986-91.
13. Rodriguez-Lopez M, Tejero-Pintor FJ, Perez-Saborido B, Barrera-Rebollo A, Bailon-Cuadrado M, Pacheco-Sanchez D. Severe morbidity after pancreatectomy is accurately predicted by preoperative pancreatic resection score (PREPARE): A prospective validation analysis from a medium-volume center. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 559-65.
14. van Rijssen LB, Koerkamp BG, Zwart MJ, Bonsing BA, Bosscha K, van Dam RM, van Eijck CH, Gerhards MF, van der Harst E, de Hingh IH, de Jong KP, Kazemier G, Klaase J, van Laarhoven CJ, Molenaar IQ, Patijn GA, Rupert CG, van Santvoort HC, Scheepers JJ, van der Schelling GP, Busch OR, Besselink MG; Dutch Pancreatic Cancer Group. Nationwide prospective audit of pancreatic surgery: design, accuracy, and outcomes of the Dutch Pancreatic Cancer Audit. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 919-26.
15. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128-37.
16. Hashimoto D, Chikamoto A, Ohmuraya M, Abe S, Nakagawa S, Beppu T, Takamori H, Hirota M, Baba H. Impact of postoperative weight loss on survival after resection for pancreatic cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 598-603.
17. Hoffman L, Knehans A, Postier R. Predictive factors for weight loss following pancreatic resection. *J Allied Health* 2018; 47: e41-4.
18. Kwon JH, Kim SC, Shim IK, Song KB, Lee JH, Hwang DW, Park KM, Lee YJ. Factors affecting the development of diabetes mellitus after pancreatic resection. *Pancreas* 2015; 44: 1296-303.
19. De Bruijn KM, van Eijck CH. New-onset diabetes after distal pancreatectomy: a systematic review. *Ann Surg* 2015; 261: 854-61.
20. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1047-50.
21. Márquez Mesa E, Baz Figueroa C, Suárez Llanos JP, Sanz Pereda P, Barrera Gómez MÁ. Nutrition management in enhanced recovery after abdominal pancreatic surgery. *Cir Esp* 2017; 95: 361-8.
22. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, Silberfein EJ, Choi EA, Hsu C, McElhany AL, Barakat O, Fisher W, Van Buren G. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. *Nutrients*. 2017; 9: E243.