

Hos vissa personer som fick cancer i bukspottskörteln går det att se att nivåerna av ett särskilt ämne i blodet började stiga långsamt redan två år före cancerdiagnosen. Det visar en studie vid Umeå universitet. Den nya kunskapen ökar möjligheten för framtida forskning att hitta sätt att tidigare upptäcka den fruktade cancerformen. ”Fyndet tyder på att förändringar sker i kroppen redan innan symtom från sjukdomen ger sig till känna. Studien visar att det kan finnas en möjlighet att med rätt markörer upptäcka bukspottskörtelcancer tidigare än vi gör idag, och det vore väldigt värdefullt”, skriver här **Malin Sund**, gästprofessor vid Institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, Umeå universitet.

Ämne i blod ökar före diagnos

Pankreascancer är en cancerform med en relativ 5-årsöverlevnad på 11%¹, och det förväntas bli den näst dödligaste canceren år 2030². Den dåliga prognosen beror både på att en majoritet av patienter diagnostiseras i sena sjukdomsstadier vilket omöjliggör kurativt syftande kirurgi, men också på att det finns få effektiva systembehandlingar för denna cancerform. I Sverige insjuknade 1 466 personer i pankreascancer år 2021³, varav 800 hade spridd sjukdom (stadium IV) vid diagnos.

För att förbättra överlevnaden i pankreascancer bör mer effektiva systembehandlingar introduceras samt diagnosen ställas vid tidigare stadier. Det senare är en utmaning då patienter med tidig pankreascancer sällan har tydliga symtom. För att identifiera spår av pankreascancer före diagnos har vår





– ny kunskap ökar hoppet om tidig detektion av bukspottkörtelcancer

forskargrupp nyligen publicerat ett arbete på en tidig detektionskohort som är baserad på blodprov samlade från individer som senare insjuknat i pankreascancer⁴. Kohorten bygger på prover från *Northern Sweden Health and Disease study* (NSHDS) som är en befolkningsbaserad kohort med biobanksprover som omfattar cirka 135 000 unika individer i Västerbotten⁵. Vi har ur NSHDS skapat en nästlad fall-kontroll-studie där fallen utgjordes av individer som senare insjuknat i pankreascancer och som lämnat ett blodprov någon gång före sin diagnos. Till varje fall matchades två kontroller på basis av kön och ålder, samt ingen cancer hos kontrollen vid matchningstillfället. För en andel av fallen fanns dessutom flera blodprov insamlade vid olika tidpunkter före diagnos, vilket möjliggjorde att även följa eventuella förändringar i biomarkör-nivåer hos individer över tid.

TUMÖRSTROMAT INTRESSANT

Vi ville i studien analysera halterna av fyra olika biomarkörer i dessa prover. Detta omfattade både kliniskt använda biomarkörer vid pankreascancer såsom CA 19-9 och CEA vilka huvudsakligen produceras av pankreascancer-celler. Vår grupp har även länge varit intresserade av tumörstromat som en källa för biomarkörer, eftersom stromat volymmässigt utgör en stor del av solida tumörer överlag och pankreascancer i synnerhet. Våra tidigare studier har bland annat visat på förhöjda nivåer av kollagenfragment hos pankreascancerpatienter vid diagnos⁶⁻⁸. Därmed mättes i denna studie även fragment av kollagen IV och XVIII (endostatin). Dessa fyra markörer mättes både individuellt och genom att kombinera dem i en modell då vi ville undersöka om en kombination av markörerna hade högre känslighet än varje biomarkör individuellt.

Totalt inkluderas prediagnostiska blodprov från 154 individer som senare insjuknat i pankreascancer, och av dessa hade 99 individer lämnat fler än ett prov före diagnos. Hela studien omfattade således 259 prediagnostiska blodprov från pankreascancerpatienter och 320 blodprov från friska kontroller. Dessutom inkluderas 21 prov insamlade vid diagnos från patienter med pankreascancer, bröstcancer och kolorektal cancer samt kronisk pankreatit. Diagnosproverna inkluderades för att kontrollera specificiteten för de analyserade markörerna för just pankreascancer (Figur 1). Tiden från att fallen lämnat blodprov till diagnos varierade från 19 år till sex månader. Analyserna gjordes både som en tvärsnittsstudie där fallen jämfördes med sina respektive kontroller, samt en longitudinell analys då de fall som lämnat flera prov följdes över tid.

I tvärsnittsanalysen med fallen stratifierades för tid till diagnos och då sågs en stegring av den kliniskt använda tumörmarkören CA19-9 vid sex månader före diagnos med ett AUC (*area under curve*) över 0.9 vid denna tidpunkt jämfört med AUC 0.999 för proverna som samlats vid diagnos. Ingen av de övriga markörerna presterade lika bra som CA19-9. Endostatin hade en med AUC på 0.731 vid sex månader före diagnos, emedan CEA och COL4 inte var diskriminerade för framtida patienter före diagnos. Kombinationen av markörerna var inte bättre än CA-19-9 enbart (Figur 2).

Vid den longitudinella analysen kunde vi se att signifikant stegring av dessa markörer sker sent i förloppet. Även i denna analys var det CA 19-9 som presterade bäst, och en stegring av markörnivå tydligast kunde påvisas (Figur 3). Analysen påverkas givetvis av att antalet individer med upprepade prov, och i synnerhet prov samlade i samma tidsintervaller i förhållande till diagnos ändå var relativt få. Om man bara studerade fallen över tid, så kunde en stigande trend av flera av markörerna ses upp till två år före diagnos, men om man inkluderade upprepade prover från kontroller över tid i analysen, så var dessa stegringar ändå så pass små att det skulle vara svårt att använda dem i anslutning till någon form av screening för pankreascancer.

Vad innebär då dessa fynd? De visar på principen av att man kan detektera förändrade biomarkörnivåer hos pankreascancerpatienter redan före diagnos, men samtidigt att mer robusta biomarkörer behövs för en klinisk applikation.

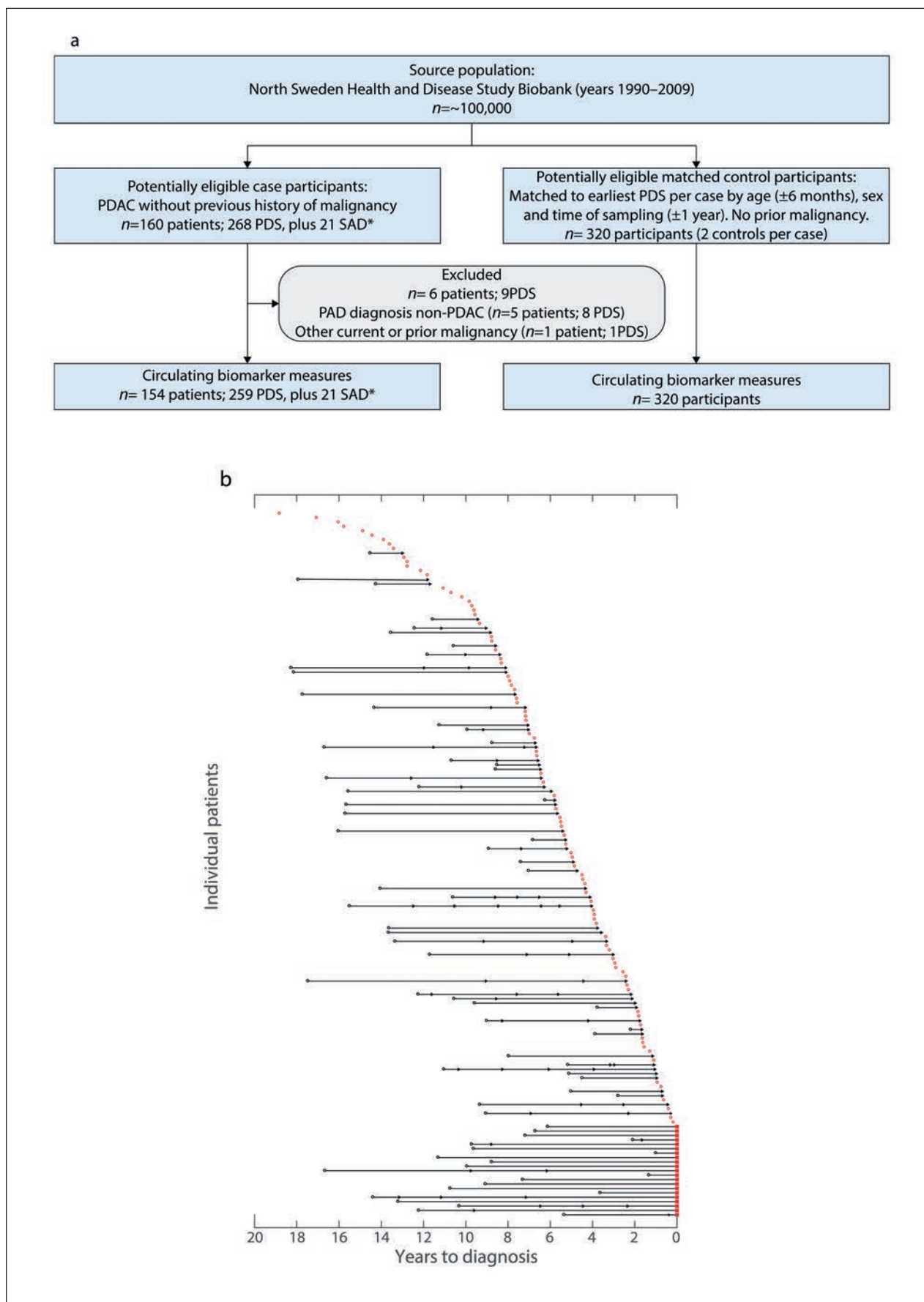
FLER PATIENTER KAN OPERERAS RADIKALT

Vad innebär då dessa fynd? De visar på principen av att man kan detektera förändrade biomarkörnivåer hos pankreascancerpatienter redan före diagnos, men samtidigt att mer robusta biomarkörer behövs för en klinisk applikation. Diagnos i ett tidigare skede kan förbättra överlevnaden vid pankreascancer i och med att fler patienter kan opereras radikalt och erhålla adjuvant behandling. I tvärsnittsanalysen visade resultaten på att en stegring av framför allt CA 19-9 sker innan klinisk diagnos, men att detta framträder tämligen sent i förloppet vilket eventuellt inte skulle ändra på utfallet.

Detta fynd är i linje med våra tidigare fynd gällande andra lovande biomarkörer, som till exempel en panel med 15 mikroRNA:n samt TPS, vilka visat på god diskrimination av patienter och friska kontroller vid diagnos, inte sedan kunnat diskriminera blivande fall från kontroller i prediagnostisk fas^{9,10}. Vår longitudinella analys visade också på att CA 19-9 börjar stiga upp till två år före diagnos hos vissa individer, vilket styrker att man använder denna markör systematiskt vid uppföljning av individer med hög risk för pankreascancer. Vår grupp kommer att arbeta vidare med att kartlägga potentiella markörer genom proteomik, metabolomik samt breddad mikroRNA-analys. Dessutom deltar vi i ett EU-projekt, PANCAID, som har som målsättning att hitta tidiga detektionsmarkörer.

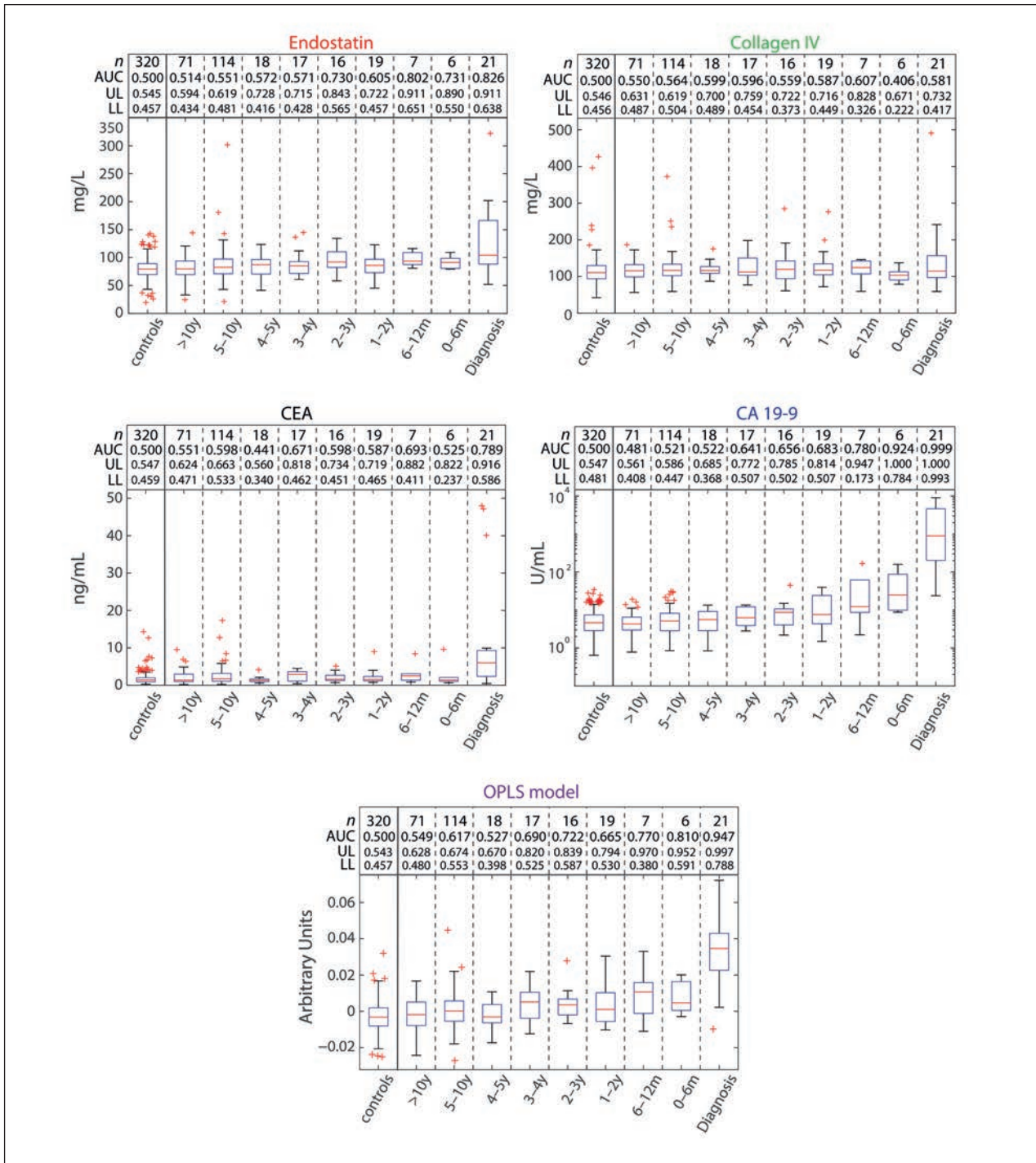
MALIN SUND, ÖVERLÄKARE VID HELSINGFORS UNIVERSITETSSJUKHUS OCH PROFESSOR I KIRURGI VID HELSINGFORS UNIVERSITET, FINLAND, SAMT GÄSTPROFESSOR I KIRURGI VID UMEÅ UNIVERSITET, MALIN.SUND@UMU.SE





Figur 1: a) Flödesschema för den studiekohort som genererades från Northern Sweden Health and Disease Study (NSDHS) samt de patienter som även lämnat prover vid diagnos (SAD) (PDS: Pre-diagnostic sample; SAD: Sample at diagnosis). b) Vattenfallsdiagram som illustrerar förhållandet mellan inkluderade prover och tidpunkt för klinisk diagnos. Varje framtida pankreascancerpatient är representerad på y-axeln.

••• pankreascancer



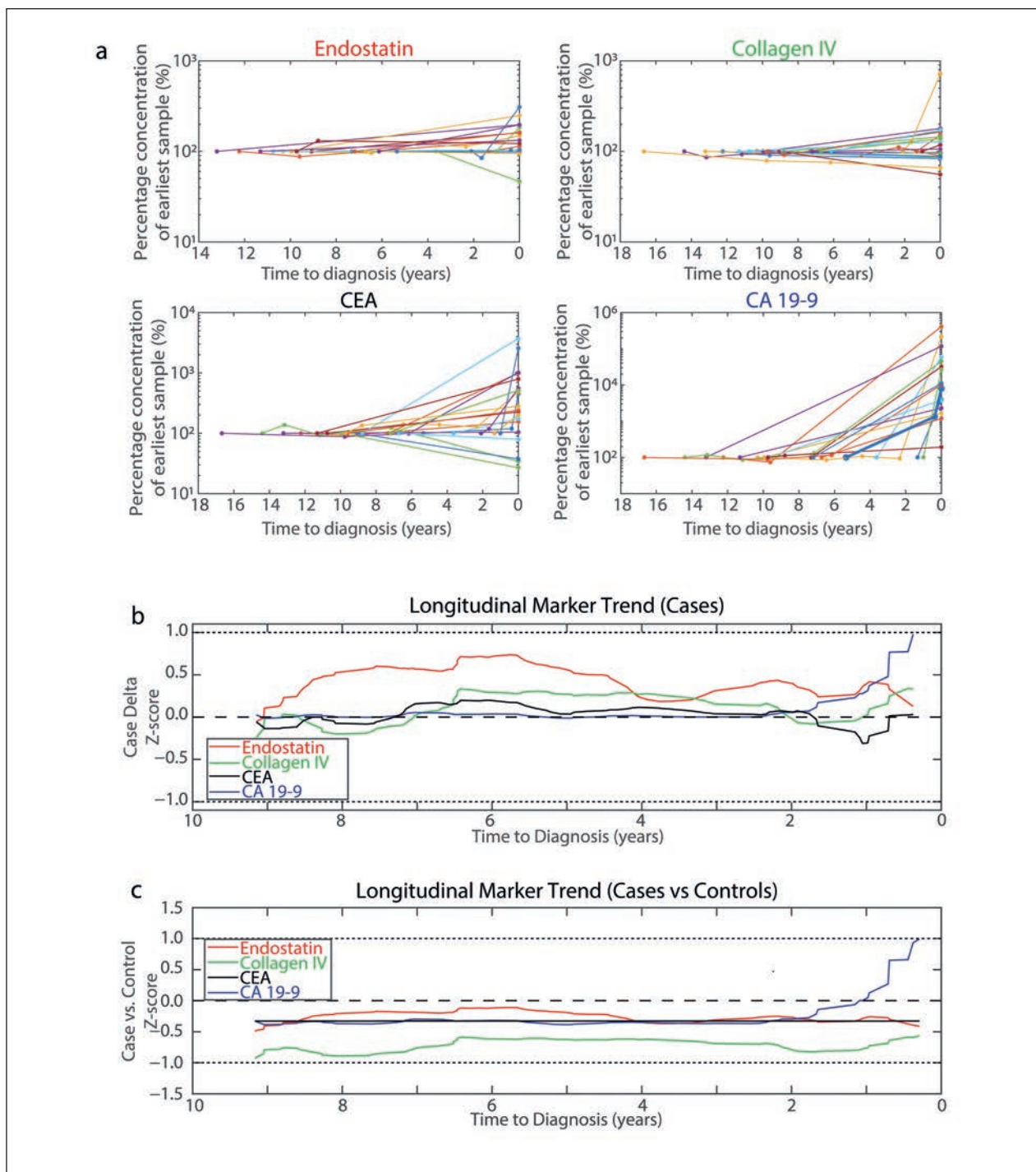
Figur 2: Tvärsnittsanlys med fall och kontroller stratifierade i förhållande till fallets tid till diagnos (0–6 månader, 6–12 månader, 1–2 år, 2–3 år, 3–4 år, 4–5 år, 5–10 år och >10 år). Man kan se att markörnivåerna för CA 19-9 och Endostatin stiger före diagnos emedan de inte gör detta för kollagen IV och CEA. OPLS-modellen som kombinerar alla fyra markörer presterar inte bättre än CA 19-9.

REFERENSER:

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research.* 2014;74(11):2913-21.
3. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer 2022 (Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/val.aspx)

4. Mason J, Lundberg E, Jonsson P, Nystrom H, Franklin O, Lundin C, et al. A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis of Pre-Diagnostic Blood Plasma Biomarkers for Early Detection of Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21).

5. Umeå universitet. Northern Sweden Health and Disease Study 2019 (Available from: <https://www.umu.se/forskning/infrastruktur/northern-sweden-health-and-disease-study-nshds/>).



Figur 3: a) Spaghetti plots av biomarkörer i plasma över tid i patienter som lämnat upprepade prov. b) Longitudinella förändringar i biomarkörer hos framtida PDAC-patienter med hänsyn till markörfuktuationer för successiva prover. c) Longitudinella förändringar i blodplasmabiomarkörer av framtida PDAC-patienter i samband med markörfuktuationer hos friska försökspersoner.

6. Ohlund D, Ardnor B, Oman M, Naredi P, Sund M. Expression pattern and circulating levels of endostatin in patients with pancreas cancer. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2805-10.

7. Ohlund D, Lundin C, Ardnor B, Oman M, Naredi P, Sund M. Type IV collagen is a tumour stroma-derived biomarker for pancreas cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(1):91-7.

8. Franklin O, Ohlund D, Lundin C, Oman M, Naredi P, Wang W, et al. Combining conventional and stroma-derived tumour markers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biomark*. 2015;15(1):1-10.

9. Borgmasters E, Lundberg E, Ohlund D, Nystrom H, Franklin O, Lundin C, et al. Circulating Tissue Polypeptide-Specific Antigen in Pre-Diagnostic Pancreatic Cancer Samples. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21).

10. Franklin O, Jonsson P, Billing O, Lundberg E, Ohlund D, Nystrom H, et al. Plasma Micro-RNA Alterations Appear Late in Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2018;267(4):775-81.