

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230020

Pancreascancer

Safa Aiad Al-Bazy, Mikkel Parsberg Werge, Lise Lotte Gluud, Christina Therkildsen & Srdan Novovic

Pancreatitis Center East, Gastroenheden, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2023;185:V01230020

På verdensplan er pancreascancer den fjerdehyppigste årsag til kræftrelateret død. Hvis tidlig opsporing og behandling ikke forbedres, forventes det, at pancreascancer vil blive den næsthyppigste årsag til kræftrelateret død i 2030 [1]. Sygdommen har en dystre prognose, dels pga. dens tavse natur, som resulterer i, at patienter på diagnosetidspunktet har en fremskreden sygdom, og dels pga. mangel på valide tumormarkører [2]. Derudover kan tumorer i tidlige stadier, makrovaskulær tumorinvolvering og tilstedeværelsen af små levermetastaser være vanskelige at diagnosticere nøjagtigt med konventionel billeddannelse [1]. Der er derfor et stort behov for nye diagnostiske metoder, som kan være en hjælp til, at diagnosen kan stilles tidligt.

HOVEDBUDSKABER

- Omkring 1.000 danskere får årligt pancreascancer.
- Pancreascancer har en dystre prognose pga. sygdommens tavse natur og mangel på valide tumormarkører, og ca. 60% af patienterne har metastaser på diagnosetidspunktet
- Udvikling af potentielle biomarkører kan hjælpe med at stille diagnosen tidligt.

FOREKOMST OG PATOFYSIOLOGI

Incidensen af pancreascancer er stigende med omkring 1.000 nye tilfælde om året i Danmark [3]. På diagnosetidspunktet har omkring 20% af alle patienter med pancreascancer lokalt avanceret sygdom, og ca. 60% har metastaser [4]. Forekomsten af pancreascancer stiger kraftigt med alderen med en medianalder på 71 år på diagnosetidspunktet [5]. Der er næsten ligelig kønsfordeling [3]. Som for mange andre cancerformer menes pancreascancer at være associeret med inflammation, f.eks. ved akut pankreatitis [6]. Hvis det inflammatoriske pres ikke nedbringes, kan akut pankreatitis udvikle sig til kronisk pankreatitis, som med tiden kan fostre et miljø for udvikling af pancreascancer [7, 8]. I sjældne tilfælde kan pancreascancer tilskrives nedarvede eller de novo-varianter i *PRSSI*, hvilket initialt manifesterer sig som kronisk pankreatitis, der senere kan udvikle sig til pancreascancer [9]. Derudover er Peutz-Jeghers' syndrom (*STK11/LKB1*), Lynchs syndrom (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* og *PMS2*), arveligt malignt melanom (*CDKN2A*, *CDK4*) og multipel endokrin neoplasi 1 (*MEN1*) også associeret med forhøjet risiko for pancreascancer [10-13]. Overvægt og diabetes gennem længere tid kan også påvirke miljøet i pancreas og fremme cancerudvikling [10]. Omvendt kan nydiagnosticeret diabetes være et tidligt tegn på pancreascancer [14].

UDREDNING OG DIAGNOSE

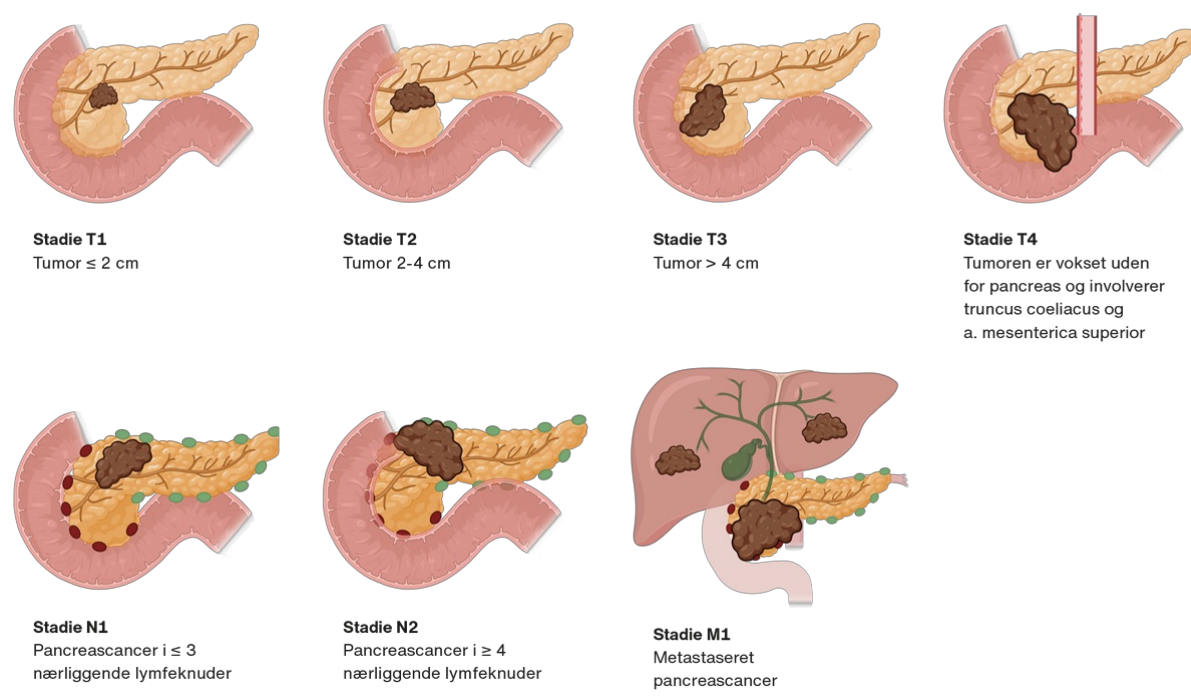
De mest almindelige symptomer på pancreascancer er uspecifikke og omfatter: øvre abdominal- og rygsmertter,

ikterus, vægttab, nedsat appetit, kløe, træthed og nyopstået diabetes. Et dansk kohortestudie med 5.926 patienter diagnosticeret med pancreascancer viste, at mange havde signifikant flere kontakter til almen praksis, et år før diagnosen blev stillet, oftest pga. nyopstået diabetes. Derudover havde patienter med pancreascancer væsentligt flere hospitalskontakter, 11 måneder før diagnosen blev stillet [15].

Udredning og diagnose af pancreascancer hviler ofte på flere billeddiagnostiske modaliteter, såsom transabdominal UL-skanning, MR-skanning og CT [5]. UL-skanning har en lav sensitivitet og specificitet og anvendes derfor ikke til stadielindeling af pancreascancer [16]. MR-skanning har høj sensitivitet og specificitet på hhv. 86% og 82%. Brugen af MR-skanning er begrænset af pris og kapacitet [5]. CT er den mest anvendte undersøgelse til diagnose, stadielbestemmelse og resektabilitetsvurdering [16] med en sensitivitet op mod 93% og en specificitet op mod 89% [17]. Dog kan tumorer < 3 cm i diameter være vanskelige at påvise ved CT. Til påvisning af levermetastaser ses høj sensitivitet ved anvendelsen af CT eller MR-skanning, men ved små levermetastaser mindskes sensitiviteten til under 40% [17]. Derfor viser det sig hos mere end 20% af patienterne først under operationen, at de har fremskreden sygdom [17]. Ved diagnostisk usikkerhed kan endoskopisk UL-vejledt biopsi udføres. Det er ikke nødvendigt med en histologisk diagnose, for at patienter tilbydes kirurgisk resektion, hvilket til gengæld er tilfældet forud for onkologisk behandling [5, 16].

Stadiet af pancreascancer afgøres iht. Union Against Cancer (UICC)s klassifikationssystem (Figur 1). UICC's klassifikationssystem omfatter fire overordnede stadier, fra tidlig til fremskreden sygdom, baseret på TNM-klassifikation af tumorstørrelse, spredning til lymfeknuder og metastaser. I klinisk praksis opdeles tumorer yderligere i tre brede kategorier baseret på tumorens resektabilitet; resektabel, lokalt avanceret og ikke-resektabel [18].

FIGUR 1 Stadier af pancreascancer (TNM-klassifikation) udført med BioRender.com.



BEHANDLING OG PROGNOSE

Pancreascancer er aggressiv med hyppig fokal perineural og vaskulær lokalinfiltration og tidlige fjernmetastaser, hvorfor kurativ kirurgisk resektion ikke er mulig hos en høj andel af patienterne [1].

Femårsoverlevelsen blandt patienter med pancreascancer i Danmark har gennem flere år ligget uforandret lavt på omkring 5% [3], hvor næsten alle overlevende er blandt de 20% af patienterne, der har gennemgået kirurgisk resektion [3]. Selv for subgruppen af patienter med resektabel tumor forbliver prognosen dårlig med en femårsoverlevelse efter resektion på 26% [3].

For patienter med resektabel sygdom afhænger den kirurgiske resektion af tumorens placering i pancreas [19]. For tumorer i caput pancreatis udføres Whipples operation, som omfatter fjernelse af caput pancreatis, en del af ventrikklen, duodenum, galdeblæren, ekstrahepatiske galdeveje samt lymfeknuder omkring pancreas [19]. Resektion af caput pancreatis er den hyppigst udførte kurative resektion, idet 65-75% af de maligne tumorer sidder i dette område [5]. Ved cancer i cauda pancreatis fjernes den distale del af pancreas og milten. Cancer i cauda pancreatis er for det meste ikke-resektabel på diagnosetidspunktet, idet tumoren oftest opdages i et avanceret stadium. Derfor er langtidsoverlevelsen typisk dårligere end ved cancer i caput pancreatis [19]. Dog er den postoperative morbiditet og mortalitet efter distal resektion den samme som efter Whipples operation [3]. Total pankreatektomi kan være nødvendig, hvis der er tale om diffust infiltrerende tumor. Total pankreatektomi medfører både endo- og eksokrin insufficiens, men pga. bedre enzymsubstitution og diabetesbehandling kan proceduren nu foretages med bedre langtidsoverlevelse end tidligere [5, 19]. De vigtigste komplikationer i forbindelse med kirurgisk pancreasresektion er blødning, absces og fisteldannelse, dog er interventionskrævende komplikationer ikke så hyppige i Danmark [19]. Pancreasresektioner er til gengæld forbundet med nedsat livskvalitet og høj risiko for vedvarende senfølger [3].

Som post resektion-behandling anbefales adjuverende kemoterapi rettet mod mikrometastaser. Patienter, der får kemoterapi efter resektionen af pancreascancer, har en signifikant højere femårsoverlevelse end patienter, der ikke får kemoterapi efter resektionen [1]. Patienternes performancestatus (PS), alder og komorbiditet er stærkt betydende for overlevelsen. Svækkede patienter med lav PS tåler typisk ikke behandlingen og har dermed øget risiko for livstruende bivirkninger. I Danmark tilbydes egnede patienter i PS 0-1 adjuverende behandling som seks måneders kombinationskemoterapi med folinsyre, fluorouracil, irinotecan og oxaliplatin eller kombinationsbehandling med gemcitabin-capecitabin [4]. Patienter, som ikke tåler kombinationskemoterapi, tilbydes seks måneders behandling med gemcitabin [4]. PRODIGE 24-studiet viste, at folinsyre, fluorouracil, irinotecan og oxaliplatin gav en signifikant længere samlet medianoverlevelsestid (OS) end gemcitabin. Dog fandtes svære bivirkninger hos 76% af de patienter, som var blevet behandlet med folinsyre, fluorouracil, irinotecan og oxaliplatin sammenlignet med 52% af de patienter, som kun fik gemcitabin [20].

For patienter med ikke-resektabel sygdom tilbydes kun palliativ onkologisk terapi. Behandlingen er lindrende og livsforlængende. Patienter i PS 0-1 tilbydes kombinationskemoterapi med folinsyre, fluorouracil, irinotecan og oxaliplatin, gemcitabin/nanoparticle albumin-bound-paclitaxel eller gemcitabin-fluoropyrimidin [4]. Patienter i PS 2 tilbydes gemcitabin alene [4]. Et nyere dansk studie viste, at patienter, der blev behandlet med folinsyre, fluorouracil, irinotecan og oxaliplatin, havde en median-OS på 10 mdr., mens de, der blev behandlet med gemcitabin, havde en median-OS på 5 mdr. [21].

Ca. 40% af patienterne i Danmark har PS 3 eller svære komorbiditeter på diagnosetidspunktet og er dermed hverken egnet til kirurgisk eller onkologisk behandling. Hos denne gruppe er palliativ behandling det eneste mulige tiltag, hvilket resulterer i en median-OS på kun en måned fra diagnosetidspunktet [3].

TIDLIG OPSPORING OG FREMTIDIGE DETEKTIONSMULIGHEDER

I det seneste årti har forskningen især fokuseret på udvikling af potentielle biomarkører til tidlig opsporing af pancreascancer. Pancreascancertumorer er ikke en hurtigtvoksende tumortype, og tumoren forbliver ofte begrænset i pancreas i årevis [22]. Der går formentlig ca. ti år fra de første cancerceller er opstået, til tumoren er

symptomgivende. Dog er den gennemsnitlige tid for fordobling af cellemassen for en tumor i fremskredent stadium ca. 40 dage [23]. Derfor har screeningsværktøjer, der kan opspore tumoren i et tidligt stadie et stort potentiale for at forbedre prognosen. Målet med tidlig påvisning af pancreascancer hos asymptomatiske patienter er rationelt, men indtil videre upraktisk pga. lav forekomst af pancreascancer i den almindelige befolkning. Derfor har man i flere studier anbefalet en mere målrettet screening for pancreascancer blandt højrisikogrupper [24].

Serumkulhydratantigen 19-9 (CA19-9) er den mest anvendte biomarkør til symptomatiske pancreaspatienter. I den kliniske dagligdag benyttes CA19-9 til at understøtte diagnosen, forudsige prognosen samt belyse risikoen for recidiv efter resektion. CA 19-9 har en sensitivitet på 79% og en specificitet på 82%. CA19-9 har dog flere begrænsninger ved bl.a ikke at kunne skelne mellem cancer og sygdomstilstande med kronisk inflammation [25]. Derudover er CA19-9-niveauet forhøjet ved galdevejsobstruktion og er også identificeret i væv og serum fra patienter med andre gastrointestinale tumorer, herunder cancer i spiserøret, mave og galdevejene [25]. I flere studier har man undersøgt anvendeligheden af CA 19-9-serumniveauer som et screeningsværktøj blandt asymptomatiske personer [26, 27]. Studierne tyder på, at CA19-9 ikke har nogen nytte som screeningsmarkør hos asymptomatiske personer pga. lav positiv prædiktiv værdi (0,5-0,9%).

I de seneste år er andre biomarkører til tidlig opsporing af pancreascancer blevet undersøgt, heriblandt karcinoembryonalt antigen og cancerantigen 125 (CA-125). Begge har vist sig at være mindre anvendelige end CA 19-9. Hos patienter med pancreascancer varierede biomarkørernes sensitivitet fra 39% til 56% og specificiteten var 75-90% [28].

Som noget nyt har man undersøgt tilstedeværelsen af cirkulerende genmateriale udskilt fra cancerceller ved oprensning fra rutineblodprøver (liquid biopsy). Med denne minimalt invasive og risikofrie metode kan man påvise tumorassocierede komponenter såsom cirkulerende tumor-DNA, ekstracellulære vesikler og cirkulerende tumorceller, som hver især giver genetisk information om den underliggende pancreascancer. Denne metode besidder fordele ved tidlig påvisning af pancreascancer, selvom den er i sin vorden og endnu ikke anvendt i rutinemæssig klinisk praksis [29].

KONKLUSION

Mens forbedret diagnose og behandling er evident for mange typer kræft, står pancreascancer tilbage som en af de hyppigste og mest dødelige kræfttyper i fremtiden. Tidlig detektion og screening af højrisikogrupper ville kunne nedsætte incidensen, som det er sket for bl.a. tarmkræft, brystkræft og livmoderhalskræft. Med de nye teknologier inden for molekylærbiologien og en sammenkobling med kliniske fænotypiske data vil vi formentlig kunne identificere flere potentielle biomarkører og skabe en bedre risikoprofil i fremtiden.

Korrespondance *Srdan Novovic*. E-mail: Srdan.Novovic@regionh.dk

Antaget 13. april 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 5. juni 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V01230020

SUMMARY

Pancreatic cancer

Safa Aiad Al-Bazy, Mikkel Parsberg Werge, Lise Lotte Gluud, Christina Therkildsen & Srđan Novovic

Ugeskr Læger 2023;185:V01230020

Pancreatic cancer poses a challenge in healthcare and is one of a leading cause of cancer-related mortality. In 2021, around 1,000 new cases were diagnosed in Denmark. The disease itself is associated with a poor prognosis. Partly due to its silent nature and partly due to the lack of sensitive and specific tumour markers for early detection. The five-year survival rate among patients with pancreatic cancer in Denmark is 5-6%. In this review, we describe the current diagnostic and treatment options as well as the status on cancer-predictive biomarkers and their screening potential.

REFERENCE

1. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer: a review. *JAMA*. 2021;326(9):851-62. doi 10.1001/jama.2021.13027.
2. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020. doi 10.1016/s0140-6736(20)30974-0.
3. Dansk Pancreas Cancer Database (DPCD), årsrapport 2021/2022. https://www.sundhed.dk/content/cms/65/38265_dpdc_aarsrapport_2021-2022_21122022_offentliggjort_version.pdf (21. apr 2023).
4. DPCG. Onkologisk behandling af cancer pancreatis, version 1.0. Klinisk retningslinje. [DPCG_Onkologisk behandling - af cancer pancreatitis \(dmcg.dk\)](#) (21. apr 2023).
5. DPCG. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af cancer pancreatis, April 2011. https://www.patobank.dk/wp-content/uploads/2019/10/B._Pancreascancer_DPCG_2011.pdf (21. apr 2023).
6. Nøjgaard C, Becker U, Matzen P et al. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011;40(8):1195-200. doi: 10.1097/MPA.0b013e318221f569.
7. Kirkegård J, Fenton DC, Jørgensen UH, Mortensen FV. Acute pancreatitis and pancreatic cancer risk: a nationwide matched-cohort study in Denmark. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1729-1736. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.011.
8. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):989-94. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.033.
9. Sharma A, Chari ST. Pancreatic cancer and diabetes mellitus. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):466-478. doi: 10.1007/s11938-018-0197-8.
10. Korse SE, Harinck F, Van Lier MGF et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet*. 2013;50(1):59-64. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101277.
11. Bujanda L, Villanueva MH. Pancreatic cancer in Lynch syndrome patients. *J Cancer*. 2017;8(18):3667-3674. doi: 10.7150/jca.20750.
12. Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res*. 2006;15;66(20):9818-28. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0494.
13. Karpathakis A, Pericleous M, Luong TV et al. Pancreatic adenocarcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia 1 syndrome. *Pancreas*. 2013;42(4):725-6. doi: 10.1097/MPA.0b013e31827591e9.
14. Sharma A, Chari ST. Pancreatic cancer and diabetes mellitus. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):466-478. doi: 10.1007/s11938-018-0197-8.
15. Rasmussen LA, Virgilsen LF, Fristrup CW et al. Healthcare use in the year preceding a diagnosis of pancreatic cancer: a register-based cohort study in Denmark. *Scand J Prim Health Care*. 2022;40(2):197-207. doi: 10.1080/02813432.2022.2069730.
16. DPCG. Diagnostik og udredning af cancer pancreatis, version 1.0. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dpcg/dpcg_diagnostik-og-udredning_admgodk121020b.pdf (13. apr 2023).
17. Bipat S, Phoa SSKS, Delden OMM et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(4):438-45. doi: 10.1097/01.rct.0000164513.23407.b3.

18. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011. Epub 2017 Nov 22.
19. DPCG. Kirurgisk behandling af cancer pancreatis, version 1.0. [dmcg/dpcg/dpcg_kir_beh_pan_can_admgodk161020b.pdf](#) (dato, måned, årstal)
20. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018;20;379(25):2395-2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
21. Rasmussen LS, Fristrup CW, Jensen BV et al. Initial treatment and survival in 4163 Danish patients with pancreatic cancer: a nationwide unselected real-world register study. *Eur J Cancer*. 2020;129:50-59. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.015.
22. Shinchi H, Takao S, Noma H et al. length and quality of survival after external- beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;1;53(1):146-50. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02806-1.
23. Yu J, Blackford AL, Dal Molin M et al. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut*. 2015;64(11):1783-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308653.
24. Chang MC, Wong JM, Chang YT. Screening and early detection of pancreatic cancer in high risk population. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2358-2364. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2358.
25. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):266-70. doi: 10.1016/j.ejso.2006.10.004.
26. Kim JE, Lee KT, Lee JK et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(2):182-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03219.x.
27. Chang CY, Huang SP, Chiu HM et al. Low efficacy of serum levels of CA 19-9 in prediction of malignant diseases in asymptomatic population in Taiwan. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(67):1-4.
28. Duraker N, Hot S, Polat Y et al. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *J Surg Oncol*. 2007;1;95(2):142-7. doi: 10.1002/jso.20604.
29. Soto VH, Sales NR, Feliu J. Liquid biopsy in pancreatic cancer: are we ready to apply it in the clinical practice? *Cancers (Basel)*. 2021; 13(8): 1986.