
Pankreascancer

ROLAND ANDERSSON OCH DANIEL ANSARI

Pankreascancer är en aggressiv tumörsjukdom med en desolat prognos. Fortfarande saknas de stora genombrotten. Pankreascancer ger symtom sent i tumörutvecklingsfasen, vilket gör att en majoritet av patienterna har avancerad sjukdom vid diagnostillfället. Tidig diagnostik är därför ett viktigt forskningsområde där fokus ligger på biomarkörer som kan komplettera CA 19-9, som har sina begränsningar. Exempel på nya typer av blodmarkörer för pankreascancer är cirkulerande tumörceller, cellfritt DNA (cfDNA), exosomer, mikroRNA och proteiner. Trots lovande resultat för de nya metoderna så är sensitiviteten för tidig pankreascancer (stadium I-II) fortsatt låg och det är därför oklart om testerna kan reducera mortaliteten vid pankreascancer om de skulle användas i screeningsyfte bland riskgrupper. Utöver detta behövs ökad kunskap om underliggande tumörbiologi och identifiering av biomarkörer som kan användas för prognostisering, monitorering samt prediktion av behandlingsrespons. Sådan tumörbiologisk information skulle kunna användas för att skraddarsy behandlingen för den enskilde patienten (så kallad precisionsonkologi), något som idag saknas vid pankreascancer. För att uppnå långtidsöverlevnad vid pankreascancer anses det viktigt att kunna aktivera kroppens eget immunförsvar för att bekämpa cancer. Olika former av immunterapi är därför i ropet, från immunkontrollpunktshämmare (checkpointhämmare), till cancervacciner och T-cellsterapi. Forskningshorisonten vid pankreascancer är vidsträckt och ständigt expanderande, men det återstår att se om lovande forskningsrön kan överföras till klinisk nytta för patienterna.

Introduktion

Duktalt adenokarcinom är den mest frekventa formen av pankreascancer och utgör mer än 90 procent av alla pankreasmaligniteter. Pankreascancer är oftast lokaliserad till caput pancreatis, men kan också uppstå i corpus och cauda pancreatis (figur 1). Överlevanden vid pankreascancer är fortfarande mycket dålig och överstiger sällan 5 procent trots förbättringar avseende kirurgi och inte minst kemoterapi (1). I västvärlden har det för den totala gruppen patienter med pankreascancer inte skett något nämnvärt genombrott. Man bedömer att pankreascancer kommer

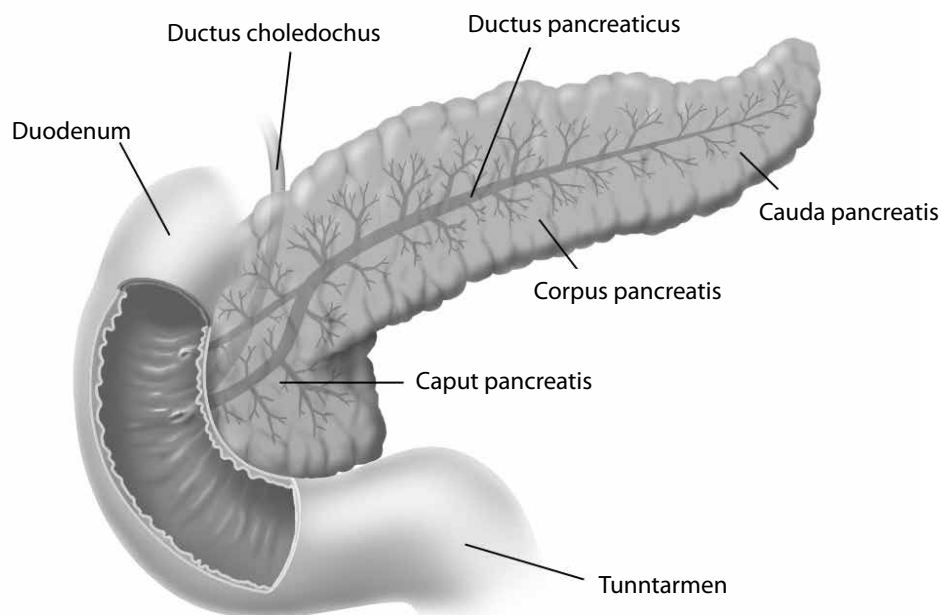
att utgöra andra orsak till död i cancer under perioden 2020–2030 (2). Orsakerna till den dystra trenden är flera. Diagnostiken sker ofta sent på grund av vaga symtom vid den tidpunkt då patienten redan har icke-operabel, ofta metastatisk sjukdom och introduktion av nya behandlingskoncept, framför allt nya kemoterapiregimer, på det hela taget har gett ganska marginella överlevnadsvinster och ingen behandling egentligen kan kallas riktad, det vill säga precisionsonkologi (3, 4).

Incidens och dödlighet i pankreascancer, där snittålder vid diagnos är 69–70 år, förväntas öka framöver och detta till följd av kombinationen en åldrande befolkning och brist på genombrott i såväl tidig diagnostik som riktad och effektiv behandling (5). Svenska hälsoekonomiska data talar för en exponentiell ökning i kostnad för att hantera pankreascancer och detta inbegriper såväl vårdrelaterade utgifter som indirekta kostnader, som är merparten och framför allt beroende av så kallat produktionsbortfall, alltså att patienter dör i förtid. Vid en beräkning 2009 låg de hälsoekonomiska kostnaderna i Sverige (då med en population på 9,1 miljoner) i nivån 86–93

SKRIBENTERNA

Roland Andersson, professor i kirurgi, överläkare
Kirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus,
Lund, Sverige

Daniel Ansari, docent, specialistläkare i kirurgi
Kirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus,
Lund, Sverige



National Cancer Institute

Figur 1. Pankreas.

miljoner euro per år (6), medan samma kostnad för 2018 har kalkylerats till 125 miljoner euro (population 10 miljoner) och prognosen för 2030 ligger på 210–225 miljoner euro (7).

Pankreascancerutveckling

Flertalet patienter med pankreascancer diagnosticeras i sent avancerat stadium med lokalt avancerad eller ofta metastatisk sjukdom med korrelerande desolat prognos. De 10–15 procent av patienter som kan bli föremål för radikalt syftande kirurgisk resektion och cellgiftsbehandling har dock en bättre överlevnad än de som inte genomgår kirurgi (8). Den maligna transformationen till ett invasivt adenokarcinom är en gradvis och oftast långsam process som involverar en del initiala drivande mutationer, där KRAS-mutationer förekommer i upp till 90–95 procent (9) följt av CDKN2A, TP53 och SMAD4. I flertalet fall kan det ta tio år eller mer från den initiala mutationen tills den invasiva canceren är etablerad och ger symptom, och ytterligare några år innan de dödande metastaserna uppkommer (10). Detta skulle teoretiskt kunna ge ett diagnostiskt och tera-

peutiskt ”fönster” om man väl kunde identifiera pankreascancer i detta asymtomatiska stadium, exempelvis med hjälp av olika biomarkörer (11). Avsaknad av möjligheter till tidig diagnostik och vaga symtom gör att pankreascancer tyvärr upptäcks i sent stadium med lokalt avancerad eller metastatisk sjukdom (12). Pankreascancer med enbart lokaliserad sjukdom som tillåter kirurgisk resektion (10–15 procent av alla) uppvisar tillsammans med adjuvant kemoterapi en 5-årsöverlevnad upp till 44 procent (13). Skulle man kunna förskjuta flera till denna grupp genom exempelvis tidig diagnostik, primärt i riskgrupper som hereditär och familjär pankreascancer (5–10 procent av alla, vissa med över hundra gånger ökad risk), nydebuterad diabetes mellitus typ 2 över 50 års ålder (1 procent har en associerad pankreascancer), framför allt 1–3 år efter diabetesdiagnos, och tidiga symtom som skulle tala för pankreascancer (14).

Vad har då blivit bättre vid behandling av pankreascancer?

Kirurgi

Pankreaskirurgi har erkänt varit associerad

med en betydande såväl morbiditet som mortalitet. Centralisering av pankreaskirurgi och därmed stora volymer såväl för institution som för den individuella kirurgen har medfört en uttalad förbättring av resultaten inkluderande ökad genomförbarhet av planerad kirurgi, ökat antal patologiskt radikala (R0) resektioner och ökad överlevnad. Man har därmed också kunnat utföra mer komplicerad kirurgi, hantera komplikationer och fått förbättrade möjligheter till forskning och utveckling (15–17). Centralisering till högvolymenheter har förkortat operationstid, blödning, transfusionsbehov, reoperationer, sjukhusvårdtid, kostnader och postoperativ mortalitet (18, 19). Introduktionen av *enhanced recovery*-program har ytterligare förbättrat utfallet utan att påverka patienternas livskvalitet (20). Fortfarande är emellertid komplikationer frekventa och inte minst utvecklingen av så kallade pankreasfistlar efter operation. Denna typ av komplikation i sina svårare grader finns fortfarande i runt 10 procent och ökar såväl vårdtid som kostnader cirka 1–5 gånger (21).

Minimalinvasiv pankreaskirurgi används i ökande omfattning och delas in i laparoskopiska och robotassisterade tekniker. Randomiserade studier tyder på att minimalinvasiv pankreaskirurgi är associerad med kortare vårdtid och minskad intraoperativ blodförlust, men med längre operationstid jämfört med öppen kirurgi (22–24). Morbiditet och 90-dagarsmortalitet är jämförbara vid båda teknikerna. Vilken effekt operationstekniken har på långtidsöverlevnad och recidivrisk är fortfarande oklart.

Systemisk kemoterapi

Adjuvant kemoterapi efter resektion för pankreascancer är etablerad med förbättrade överlevnadsresultat. Gällande regimer använder framför allt FOLFIRINOX (25) eller kombinationen gemcitabine och nab-paclitaxel (26). Båda dessa behandlingskombinationer har också varit de hittills mest använda och med bäst resultat i den palliativa situationen, men nya alternativ rapporteras tämligen frekvent.

Neoadjuvant terapi

Neoadjuvant kemo(radio)terapi vid tveksamt resekel pankreascancer, liksom vid vissa fall av lokalt avancerad sjukdom, har visat sig ge fördelar i de fall där man kunnat göra

en uppföljande radikal kirurgi ganska frekvent genom att tumören minskat, och dessutom har mikrometastatisk sjukdom behandlats (27).

Utfallet av neoadjuvant behandling vid resekel pankreascancer är föremål för studier och pågående utvärderingar där man i Europa enbart behandlar inom ramen för några studier, medan man exempelvis i USA är betydligt mera generös med neoadjuvant behandling även vid direkt kirurgisk resekel sjukdom. I denna grupp finns det såväl för som nackdelar med neoadjuvant behandling. Bland fördelarna är att alla patienter erhåller kemoterapi. Andra fördelar är att incidensen för radikala resektioner ökar i de fall man går vidare med resektion och att det är mindre antal lymfkörtelmetastaser. Hos patienter med progress under kemoterapi kan man dessutom undvika stor kirurgi som inte gagnar patienten. Som nackdelar kan ses att en del patienter faktiskt progredierar under pågående cellgiftsbehandling, att det finns biverkningar såväl till diagnostik som till behandlingen i sig och att det exempelvis inte finns någon tumörbiologisk kunskap eller rational för stratifiering av patienterna. Det återstår alltså att se om neoadjuvant behandling kommer att ha sin plats i patienter med direkt resekel sjukdom.

Framtiden

Någon stratifiering (precisionsonkologi) av behandlingsval vid pankreascancer finns i princip inte. Det förefaller klart att ökad kunskap om underliggande tumörbiologi och tillgängliga blod- och vävnadsbiomarkörer skulle vara behjälpliga. Biomarkörer skulle kunna bidra till tidigare detektion, differentialdiagnostiskt beslutsstöd, prognostisk information, riskstratifiering och prediktion av svar på behandling samt möjlighet att följa patienter under och efter behandling. Systemiska nivåer av tumörmarkören CA 19–9 har i över fyrtio år varit gyllene standard, men denna markör har sina begränsningar och kommer rimligen att ersättas av nya markörpaneler. En rad alternativa blodtester har beforskats, exempelvis cirkulerande tumörceller, cellfritt DNA (cfDNA), exosomer, mikroRNA och proteiner. Nytt är också så kallade multi-cancer early detection (MCED) -tester som kan detektera många olika tumörtillstånd med ett enda blodprov. Mest välstuderat är ”Galleri”-testet som analyserar metyleringsmönster på cfDNA (28, 29) samt ”CancerSEEK” som kombinerar mutationsanalys av cfDNA med mätning av

cirkulerande proteinmarkörer (30). Även om lovande resultat har setts, är sensitiviteten för tidig pankreascancer (stadium I-II) fortsatt låg och ytterligare utvecklings- och valideringsarbeten krävs.

Det finns en begynnande kunskap om det genomiska landskapet i vävnad och undergrupper av pankreascancer som kanske kan leda till en mera skraddarsydd behandling (31, 32). Nyligen har olaparib, en PARP-hämmare, godkänts för behandling av metastaserad pankreascancer med underliggande BRCA mutation, vilket förekommer hos mellan 4 och 7 procent av alla patienter (33). Pembrolizumab, en PD-1 hämmare, kan användas för avancerande solida tumörer som uppvisar hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller defekt mismatch repair (dMMR) (1 till 2 % av alla pankreascancer) (34). Larotrectinib och entrectinib är avsedda för solida tumörer som uttrycker NTRK-genfusion (ca 1 % av alla pankreascancer) (35, 36).

En möjlig väg framåt är att hämma onkogent KRAS vid pankreascancer eftersom KRAS är den vanligaste drivande mutationen vid pankreascancer. KRAS har länge klassats som "undruggable" på grund av slät ytstruktur med avsaknad av klassiska bindningsställen och exceptionellt hög affinitet för GTP/GDP. På senare år har man dock kunnat utveckla KRAS G12C-hämmare, såsom sotorasib och adagrasib, som gett lovande resultat i kliniska prövningar vid pankreascancer med god anticanceraktivitet och acceptabel säkerhetsprofil (37, 38). Vid pankreascancer är emellertid KRAS G12C-mutationen sällsynt (< 5 %), medan mutationerna G12D (41 %), G12V (34 %) och G12R (16 %) är mer frekventa (39). Det återstår således att se om det går att utveckla hämmare mot just dessa KRAS-subtyper för att kunna erbjuda riktad behandling.

Andra potentiella lösningar skulle kunna inkludera immunterapi med cancertvacciner (ex. personliga mRNA-vacciner) (40) och T-cellsterapi (ex. CAR-T-behandling) (41), men där är forskningen fortfarande i sin linda.

Roland Andersson

roland.andersson@med.lu.se

Inga bindningar

Daniel Ansari

daniel.ansari@med.lu.se

Inga bindningar

Referenser

1. Bengtsson A, Andersson R, Ansari D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data. *Sci Rep* 2020;10:16425.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913–21.
3. Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: surgery is not enough. *World J Gastroenterol* 2015;21:3157–65.
4. Kommalapati A, Tella SH, Goyal G, et al. Contemporary Management of Localized Resectable Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2018 ;10:24.
5. GLOBOCAN 2020; <https://gco.iarc.fr>.
6. Tingstedt B, Andersson E, Flink A, et al. Pancreatic cancer, healthcare cost, and loss of productivity: a register-based approach. *World J Surg* 2011;35:2298–305.
7. Draus T, Ansari D, Wikstrom F, et al. Projected economic burden of pancreatic cancer in Sweden in 2030. *Acta Oncol* 2021;60:866–71.
8. Pappalardo A, Giunta EF, Tirino G, et al. Adjuvant Treatment in Pancreatic Cancer: Shaping the Future of the Curative Setting. *Front Oncol* 2021;11:695627.
9. Waters AM, Der CJ. *Cold Springs Harb Perspect Med* 2018; 8:a031435.
10. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010;467:1114–7.
11. Herreros-Villanueva M, Gironella M, Castells A, et al. Molecular markers in pancreatic cancer diagnosis. *Clin Chim Acta* 2013;418:22–9.
12. MB Amin, SB Edge, FL Greene, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
13. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. *Cancer statistics, 2023*. *CA Cancer J Clin* 2023;73:17–48 .
14. Andersson R, Haglund C, Seppänen H, Ansari D. Pancreatic cancer – the past, the present and the future. *Scand J Gastroenterol* 2022;57:1169–77.
15. Ahola R, Siiki A, Vasama K, et al. Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2017;104:1532–8.
16. Delitto D, Black BS, Cunningham HB, et al. Standardization of surgical care in a high-volume center improves survival in resected pancreatic head cancer. *Am J Surg* 2016;212:195–201.
17. Seppänen H, Juuti A, Mustonen H, et al. The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience. *Scand J Surg* 2017;106:54–61.
18. Ansari D, Williamsson C, Tingstedt B, et al. Pancreaticoduodenectomy—the transition from a low- to a high-volume center. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:481–4.
19. Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2014;101:523–9.
20. Williamsson C, Karlsson N, Stureson C, et al. Impact of a fast-track surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2015;102:1133–41.
21. Williamsson C, Ansari D, Andersson R, et al. Postoperative pancreatic fistula-impact on outcome, hospital cost and effects of centralization. *HPB (Oxford)* 2017;19:436–42.
22. Pfister M, Probst P, Müller PC, et al. Minimally invasive versus open pancreatic surgery: meta-analysis of randomized clinical trials. *BJS Open* 2023;7:zrad007.
23. Uijterwijk BA, Wei K, Kasai M, et al. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: Individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2023;49:1351–61.
24. Kamarajah SK, Gujjuri R, Bundred JR, et al. Long-term survival after minimally invasive resection versus open pancreaticoduodenectomy for periampullary cancers: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *HPB (Oxford)* 2021;23:197–205.
25. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018 ;379:2395–406.
26. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, et al. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023;41:2007–19.

-
27. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Ann Surg* 2019;270:340–7.
 28. Klein EA, Richards D, Cohn A, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Ann Oncol* 2021;32:1167–77.
 29. Nicholson BD, Oke J, Virdee PS, et al. Multi-cancer early detection test in symptomatic patients referred for cancer investigation in England and Wales (SYMPLOY): a large-scale, observational cohort study. *Lancet Oncol* 2023;24:733–43.
 30. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926–30.
 31. Dreyer SB, Chang DK, Bailey P, et al. Pancreatic Cancer Genomes: Implications for Clinical Management and Therapeutic Development. *Clin Cancer Res* 2017;23:1638–46.
 32. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016;531:47–52.
 33. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317–27.
 34. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2021;27:4685–9
 35. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731–9.
 36. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271–82.
 37. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:33–43.
 38. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation. *J Clin Oncol* 2023;41:4097–106.
 39. Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:a031435.
 40. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature*. 2023;618:144–50.
 41. Allen GM, Frankel NW, Reddy NR, et al. Synthetic cytokine circuits that drive T cells into immune-excluded tumors. *Science* 2022;378:eaba1624.

Summary

Pancreatic cancer – how can outcome be improved?

Pancreatic cancer is a disease with a dismal prognosis and lack of major breakthroughs. There is a need for improved and earlier diagnosis in risk groups, tools for surveillance and early rescue therapy in case of recurrences, as well as development of targeted therapy. More knowledge concerning underlying tumour biology and identification of reliable biomarkers in blood and cancer tissue may render novel tools for diagnosis, prognosis, prediction, and intervention, hopefully heralding a brighter future for this diagnosis.