

State-of-the-art

**Utredning, uppföljning och omhändertagande
av personer med misstänkt ärftlig ökad risk för
tumörsjukdom**

Pankreascancer

2007-05-04

Reviderad 2012-11-23

Innehållsförteckning

Introduktion.....	3
Definitioner	3
Tumörbiologi.....	3
Gener vid HPAC	4
Epidemiologi	6
Risikfaktorer.....	6
Identifiering av individer med ökad risk.....	8
Situationer då remiss till onkogenetisk mottagning ska övervägas.....	8
Övervakningsmöjligheter för tidig upptäckt av pankreascancer.....	8
Utvärdering av befintliga internationella kontrollprogram	10
Förslag till kontrollprogram för individer med ca >15% livstidsrisk.....	11
Hälsoekonomiska beräkningar	12
Klinisk bild och prognos	12
Behandling av hereditär pankreascancer.....	12
Etiska överväganden	12
Dokumentansvarig	13
Sammanfattning	14

Introduktion

I Sverige insjuknar ca 900 personer varje år i pankreascancer [1]. Majoriteten av fallen, ca 90%, utgörs av adenocarcinom. Det histopatologiska spektrat innefattar också neuroendokrina tumörer (ärftliga former: von Hippel-Lindau, MEN-1, von Recklinghausen), cystadenocarcinom samt papillära mucinösa tumörer [2]. Denna sammanställning berör endast adenocarcinom i pankreas.

Definitioner

Hereditär pankreascancer (HPAC) kan delas in i två grupper. En grupp där pankreascancer ingår som en del i ett känt ärftligt syndrom såsom:

- hereditär pankreatit,
- Peutz-Jeghers syndrom (PJS),
- ärftligt malignt melanom (FAMMM),
- hereditär bröstcancer i familjer med *BRCA2*-mutation och
- hereditär nonpolypös colorektalcancer (HNPCC)

I den andra gruppen förekommer endast pankreascancer i släkten, sk familjär pankreascancer (FPC). FPC definieras som två fall av pankreascancer hos förstegradssläktingar.

För de ovan beskrivna ärftliga syndromen finns kända gener identifierade vilket ofta möjliggör molekyलगenetisk diagnostik. Vid fynd av sjukdomsassocierad mutation finns möjlighet att erbjuda presymptomatisk diagnostik. Majoriteten av fall med HPAC verkar dock inte vara kopplat till något känt ärftligt syndrom och definieras således som FPC. För FPC är den genetiska bakgrunden ännu ofullständigt kartlagd.

I fall-kontrollstudier har det uppskattats att 5-10% av pankreascancer orsakas av ärftliga faktorer [3]. Två nyare studier från Tyskland och Sverige där mera strikta kriterier tillämpades och diagnoserna verifierades via histologiska och medicinska journaler visade en familjär ansamling (minst två förstegradssläktingar) i 3,5 resp 2,7% av pankreascancerfallen [4, 5].

Tumörbiologi

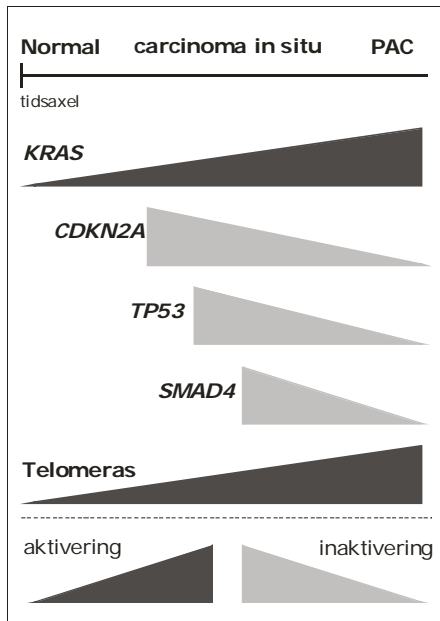
Det finns beskrivningar som tyder på att pankreasadenocarcinom utvecklas från en intraduktal hyperplasi till en invasiv cancer. Hos tre beskrivna patienter fanns histologiskt atypisk papillär hyperplasi i pankreas dokumenterad från 17 månader upp till 10 år före en invasiv pankreascancer utvecklades [6].

Tumörutveckling involverar gener som muterade leder till störd cellcykelkontroll. Dessa gener indelas i två grupper: tumörsuppressorgener och onkogener. Generellt uttryckt, kodar tumörsuppressorgener för protein som bromsar cellproliferationen medan onkogener kodar för proteiner som stimulerar celledelning. En del av dessa genförändringar kan vara konstitutionella medan andra är somatiskt förvärvade [7].

Pankreascancer associeras generellt med en hög frekvens av inaktivering av de tre tumörsuppressor generna: *TP53*, *CDKN2A* och *SMAD4* samt aktivering av onkogenen *KRAS*, figur 1 [8]. Telomerasaktiviteten är förhöjd i 95% av adenocarcinomen i pankreas.

Telomerasaktivitet är även förhöjd vid carcinom i lunga, lever, prostata, colon, ovarier och lymfom. En förhöjd aktivitet av telomeras modererar den kromosominstabilitet som uppstår tidigt i tumörutvecklingen.

En önskvärd utveckling vore att man fann en markör som kunde monitoreras via blodprov och som var en känslig markör för pankreasdysplasi/cancer. Den mest använda markören är CA19-9 vilken fungerar som en tumörmarkör vid en invasiv pankreascancer. Dess känslighet för små, operabla förändringar i pankreas är dock låg så dess prediktiva värde är begränsat [8].



Figur 1. Tumörbiologi vid pankreascancer [9]

Gener vid HPAC

Vilken/vilka gen/gener som då de är förändrade ger upphov till FPC är ännu inte helt klarlagt. En studie visade på en koppling till 4q32-34, senare identifierades genen palladin som möjlig målgen [10, 11]. Efterföljande studier har dock inte kunnat verifiera denna gen som intressant för FPC [12]. Nyligen presenterades resultat där man utfört exom-sekvensering på en patient med FPC. Denna analys identifierade genen *PALB2* som muterad [13]. Denna gen har sedan visats vara muterad i ytterligare fall med FPC [14].

För de kända ärftliga syndromen där pancreascancer kan vara associerad finns ofta möjlighet att utföra genetisk analys för kända sjukdomsassocierade gener. Dock är det inte alltid möjligt att påvisa en sjukdomsassocierad mutation vilket kan bero på den använda teknikens känslighet alternativt att det finns andra, idag ännu okända, gener som då de är förändrade kan ge upphov till samma fenotyp.

Tabell 2. Gener vid HPAC

I tabellen nedan presenteras de gener som vi idag känner till är associerade med HPAC.

Syndrom	Nedärvnings- mönster	Gen	Manifestation (utöver PAC)	Livstidsrisk för PAC	Referens, kommentar
Population				0,6%	[1]
Hereditär pankreatit	AD	<i>PRSS1</i>	Recidiverande episoder av pankreatit i ung ålder	44%-55%	[15, 16] Den förhöjda risken gäller även i de fall av hereditär pankreatit där man inte finner <i>PRSS1</i> - mutation
Peutz-Jeghers syndrom	AD	<i>LKB1/STK11</i>	Pigmentfläckar peri- och intraorala samt hamartomatösa polyper GI	30%-60% (11%)	[8, 17] ([18])
FAMMM	AD	<i>CDKN2A</i>	Multipla naevi, malignt melanom	10-15% (58%) 25%*	[19-21] ([22]) * livstidsrisken för mutationsbärare med malignt melanom eller p16-Leiden mutation [23, 24]
Familjär bröstcancer	AD	<i>BRCA2</i>	Bröst-, ovarialcancer	<5%	[25, 26] 6-17 % av FPC familjerna har <i>BRCA2</i> mutationer [27, 28]
HNPCC	AD	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i> <i>MSH6 mfl</i>	Colorektal-, endometrie-, ventrikelcancer	<5%	[29]
Familjär pankreascancer	Okänt	Okänd <i>PALB2</i>	Pankreascancer	20% (39%) ≥3FGS 4 % (16%) 2FGS <2% 1FGS	[30-32] Siffrorna inom parentes anger livstidsrisken om en pankreascancer debuterade vid 40 års ålder [33] FGS=förstegradssläkting, dvs föräldrar, syskon, barn

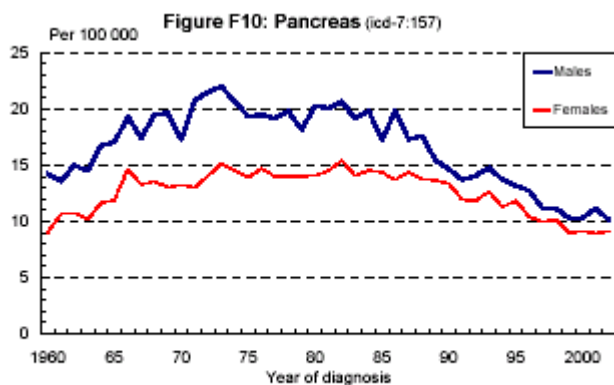
AD, autosomt dominant; FGS, förstegradssläkting, dvs föräldrar, syskon, barn; PAC, pankreascancer

Epidemiologi

Cancerincidens i Sverige 2009[1]:

Tabell 3. Procentuell och numerisk distribution av nya fall av pankreascancer

Lokalisation	Män (antal)	Kvinnor (antal)	Totalt antal PAC	% av all cancer
Pankreas	406	472	878	1,7



Figur 2. Utvecklingen av pankreascancer incidens över tiden [34].

Tabell 4. Antal nya fall med avseende på lokalisation, kön och ålder vid diagnos

Lokalisation	Kön	Totalt	Ålder vid diagnos						
			<35	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85+
Pankreas	Män	406	1	8	24	107	160	90	16
	Kvinnor	472	1	6	29	96	168	125	47

I Sverige insjuknar varje år ca 900 personer i pankreascancer och incidensen är ca 1/10 000. Den kumulativa livstidsrisken att insjukna i pankreascancer är en dryg halv procent före 75 års ålder.

Hereditär predisposition svarar för knappt 5% av fallen med pankreascancer. Av dessa fall anses ca 20% vara syndromatiska och 80% icke-syndromatiska, dvs FPC [31].

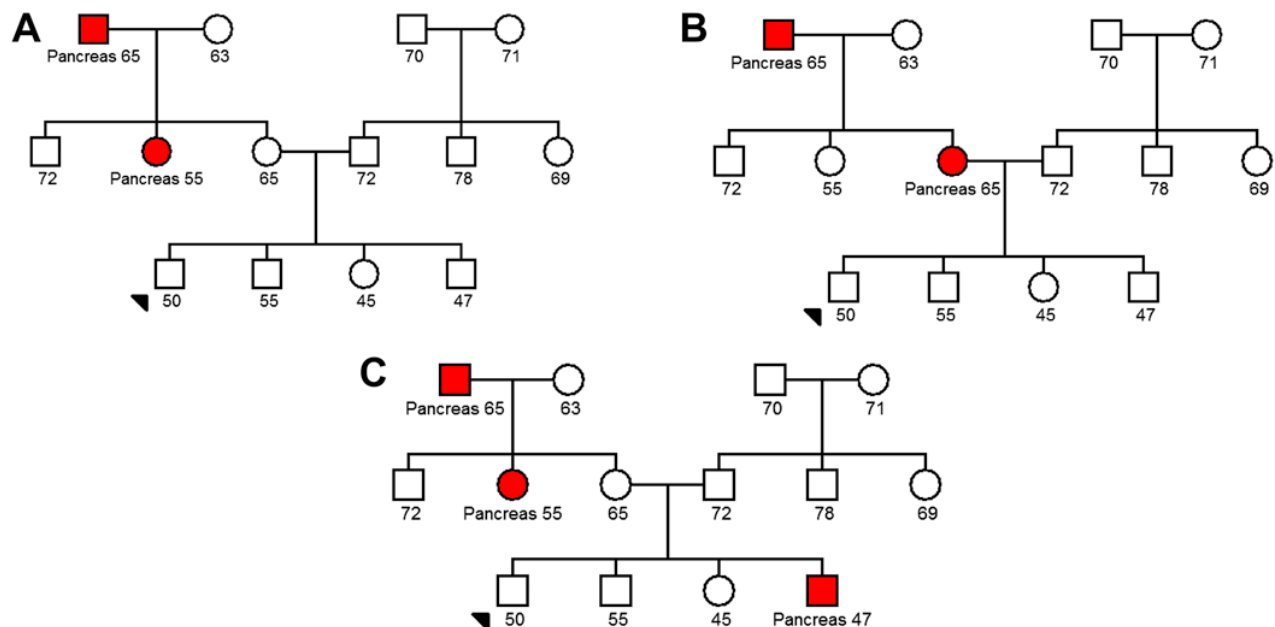
Riskfaktorer

Rökning

Den enda statistiskt säkerställda miljöriskfaktorn för pankreascancer är rökning. Individer med ärftlig belastning bör avrådas från att röka. En metaanalys av 82 publicerade studier visade att rökare hade nästan dubblad risk att drabbas av pankreascancer jämfört med icke-rökare [35]. En studie har visat att rökare drabbas av pankreascancer cirka tio år tidigare jämfört med icke-rökare (59,6 år vs 69,1 år) [36].

Familjehistoria

I en fall-kontroll studie studerades riskökningen för släktingar till individer med pankreascancer. Risken att drabbas av pankreascancer var markant förhöjd om man hade tre förstagsläktingar, 32 gånger ökad risk, ca 20% livstidsrisk. För de individer som hade två respektive en förstagsläkting var riskökningen mer moderat, 6,4 gånger respektive 4,6 gånger ökad risk för pankreascancer, se tabell 2 [30]. Några exempel på pedigree och olika risker för individer med FPC ges i figur 3.



Pedigree	Carrier Probability	Proband's Estimated Risk of Pancreatic Cancer by age		
		60	70	80
A	22%	1.2%	3.3%	5.3%
B	44%	2.4%	6.6%	10.1%
C	49%	2.6%	7.3%	11.1%
General Population*	0.7%	0.14%	0.46%	0.93%

*Devcan Version 6.4.0, April 2009, National Cancer Institute (<http://srab.cancer.gov/devcan/>).

Source: SEER 17 areas (San Francisco, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, Seattle, Utah, Atlanta, San Jose-Monterey, Los Angeles, Alaska Native Registry, Rural Georgia, California excluding SF/SJM/LA, Kentucky, Louisiana and New Jersey).

Figur 3. Tre pedigree med olika risk för pankreascancer. Bilden är hämtad från Hruban et al 2010 [31].

Ålder

Medianålder för att insjukna i pankreascancer är runt 70 år. Medianåldern för insjuknande i FPC är ca 5 år tidigare, ca 65 år [30, 37]. Några studier har visat att risken för pankreascancer ökar om man har en familjemedlem som insjuknat vid yngre ålder; 7,2 % livstidsrisk om en familjemedlem insjuknat före 60 års ålder, 15,7% livstidsrisk om man har två förstagsläktingar där den ena insjuknat vid 40 års ålder [33, 38]. Det finns också data som visar på att det kan finnas anticipation i familjer med FPC, dvs debutåldern för insjuknande blir allt yngre i successiva generationer [39].

Identifiering av individer med ökad risk

Riskökningen för pankreascancer kan graderas i låg, medel och hög risk [29, 40]. Dessa grupper definieras som låg om risken är mindre än fem gånger ökad, medel fem-tio gånger ökad och hög >tio gånger ökad risk jämfört med bakgrundsrisken i befolkningen. För individer som har > tio gånger ökad risk innebär detta en livstidsrisk på ca 7% för pankreascancer.

Låg riskökning (<5 gånger ökad risk, dvs. ca 3,5% livstidsrisk)

- 1 förstegradssläkting med pankreascancer
- HNPCC

Måttlig riskökning (5-10 gånger ökad risk, dvs. ca 3,5-7% livstidsrisk)

- 2 förstegradssläktingar med pankreascancer
- *BRCA2*

Hög riskökning (>10 gånger ökad risk, dvs. ca >7% livstidsrisk)

- 2 förstegradssläktingar med pankreascancer där en insjuknat vid 40-års ålder
- 3 förstegradssläktingar med pankreascancer
- Hereditär pankreatit
- Peutz-Jeghers syndrom
- *CDKN2A* mutationsbärare

Remiss till onkogenetisk mottagning bör övervägas vid misstanke om ökad risk för pankreascancer i släkten. På den onkogenetiska mottagningen penetreras släkthistorien noggrant samt cancerdiagnoser verifieras. En bedömning av individens risk att insjukna i pankreascancer görs och om det därefter är indicerat initieras kontrollprogram.

Situationer då remiss till onkogenetisk mottagning ska övervägas

- Två eller fler fall av pankreascancer i samma släktgren oavsett ålder
- Två fall av pankreatit hos förstegradssläktingar
- Misstanke om Peutz-Jeghers syndrom
- Två nära släktingar med malignt melanom

Övervakningsmöjligheter för tidig upptäckt av pankreascancer

Vid diagnostillfället är 85-96% av pankreastumörerna inte tillgängliga för kirurgi [41, 42]. Femårs-överlevnaden är 1-5% [43, 44]. Chansen för överlevnad vid pankreascancer är till stor del beroende av i vilket stadium som cancer upptäcks. I de flesta fall är cancer redan i ett avancerat stadium då den ger symptom och diagnostiseras. Studier har visat att om tumörer upptäcks presymptomatiskt då de är 1-2 cm är femårs-överlevnaden 31-58 %. Dessa studier tyder dock på att storleken inte ensamt definierar en tidig pankreascancer [45-47].

Om individer med ökad risk för pankreascancer aktivt ska identifieras bör det leda fram till att dessa individer kan inkluderas i ett kontrollprogram. Målsättningen med ett kontrollprogram är att upptäcka tumörer när de är operabla vilket innebär att de i princip behöver diagnosticeras innan de ger symptom. Med de metoder som är tillgängliga idag finns det små möjligheter att erbjuda ett uppföljningsprogram för tidig upptäckt och kurativ behandling. Det är därför viktigt att utvärdera de eventuella kontrollprogram som högriskindivider inkluderas i för att utvärdera dess nytta och möjligheten att inkludera individer med något lägre livstidsrisk.

De avbildande tekniker som står till buds är transabdominellt ultraljud, spiral-CT med kontrast, MRI, MRCP, endoskopiskt ultraljud och ERCP. Det finns för närvarande ingen consensus kring vilken/vilka tekniker som ska användas för pankreasövervakning [48]. Nedan ges en kortfattad genomgång av för- och nackdelar med de olika metoderna.

Endoskopiskretrograd cholangiopancreatography (ERCP)

ERCP har hög sensitivitet för diagnosen duktal cancer men är pga sin invasiva natur inget förstahandsalternativ för profylaktisk undersökning.

Endoskopiskt ultraljud (EUS)

Endoskopiskt ultraljud är den metod som ofta förs fram som ett förstahandsalternativ för övervakning av riskindivider [40]. EUS har en sensitivitet på 94-99 % och en specificitet på 64-100 % för att upptäcka pankreasadenom och ca 90 % sensitivitet för att upptäcka tumörer mindre än tre cm [3]. EUS är en användarberoende teknik som kräver erfarenhet. Endoskopiskt ultraljud kan kompletteras med samtidig finnålsbiopsi för histologisk bedömning utan risk för att sprida tumören[49]. Med transkutan finnålsbiopsi finns en liten risk att undersökningen förorsakar spridning av tumörceller och bukväggsmetastaser.

Magnetresonans undersökning (MRI)

Nya MRI tekniker har ökat möjligheten att se karakteristiska förändringar i pankreas. Det finns nu en sådan upplösning på MRI att förändringar som är runt 1 cm i pankreas kan upptäckas. När dessa nya tekniker tillämpas är MRI bättre på att utesluta pankreascancer än spiral-CT och likvärdiga med endoskopiskt ultraljud [50, 51]. Fördelen med MRI jämfört med EUS är att den inte på samma sätt är användarberoende samt att bilder från tidigare undersökningstillfällen kan finnas som referens vid nytillkomna förändringar.

MR cholangiopancreatography (MRCP)

MRCP ger en bild av pankreasgångar och gallgångar utan att använda kontrastmedel eller strålning. En studie där man jämförde MRCP och ERCP på 124 patienter med klinisk misstanke på pankreascancer visade att undersökningarna hade likvärdig sensitivitet och specificitet. Ytterligare en fördel med MRCP är att man undviker risken för de komplikationer, främst pankreatit, som kan uppstå efter ERCP [52].

Riskreducerande kirurgi

Den operativa mortaliteten samt morbiditeten i kombination med postoperativa biverkningar främst i form av svårinställd diabetes gör att profylaktisk pankreatektomi ej kan rekommenderas [31].

Spiral-CT med kontrast

Spiral-CT är en värdefull metod för att bedöma utbredningen av en pankreascancer. CT upptäcker dock endast en tredjedel av tumörerna under 2 centimeter och hälften av tumörerna som är mindre än 3 cm [53]. Detta gör att undersökningen inte är tillräckligt känslig för att använda i ett kontrollprogram för asymptomatiska högriskindivider [54].

Transabdominellt ultraljud

Sensitiviteten varierar från 57 % till 81 %. Undersökningen är användarberoende och bedömningen kan försvåras av stor kroppsbyggnad, ascites eller tarmgas.

Tumörmarkörer

Det mest önskvärda vore att ha en tumörmarkör som kunde mätas via ett blodprov, vilken visade en hög känslighet för att tidigt prediktera pankreascancer och som var billigt att analysera. Många olika molekyllära markörer har associerats med pankreascancer, ex *KRAS2* och kolhydratantigen CA 19-9. I en studie på 70 000 asymptomatiska individer fann man att CA 19-9 hade 100% sensitivitet, 98,5% specificitet men bara ett positivt prediktivt värde på 0,9% att upptäcka pankreascancer i en asymptomatisk population [55]. Ökade koncentrationer av CA19-9 märks oftast då tumören är runt 3 cm, dvs relativt sent. CA19-9 stiger också vid en rad andra intestinala maligniteter samt även vid benigna tillstånd som hepatit, pankreatit osv [53].

Insamling av blodprov och pankreassaft från högriskindivider för framtida forskning kan vara avgörande för möjligheterna att finna en tillförlitlig molekyllär markör [56].

Utvärdering av befintliga internationella kontrollprogram

Det finns nu några studier publicerade där man utvärderat hur kontrollprogram fungerat i en grupp av individer med hög risk för pankreascancer.

Två studier har publicerats från John Hopkins sjukhuset, USA där man i den första studien inkluderade 38 individer och den senare studien 78 individer från familjer med FPC, majoriteten med 3 nära släktingar med pankreascancer, samt enstaka individer med Peutz-Jeghers syndrom. Vid två tillfällen har dessa individer undersökts med EUS och i den senare studien även med CT. En majoritet av de undersökta patienterna >70% uppvisade ett avvikande EUS-fynd, vilket vidare utvärderades med EUS-FNA, CT samt ERCP. 15 patienter opererades och tio av dessa visade sig vara maligna/premaligna tillstånd varav tre fall med adenocarcinoma [54, 57]. 7 fall av pankreatit pga ERCP rapporterades.

En tysk studie inkluderade individer från FPC familjer där majoriteten av familjerna hade två medlemmar med pankreascancer, dvs. 5-10 gånger ökad livstidsrisk. Dessa individer undersöktes årligen med EUS, MRI och MRCP. I den första 5-års etappen inkluderades 76 patienter, 6 individer opererades med partiell pankreasresektion varav endast ett fall visade en premalign förändring. Studien fortsatte i ytterligare två år med 72 individer och under denna tid utfördes pankreasresektion på nio individer. En individ hade fynd av invasiv cancer och tre premaligna lesioner samt fem individer hade fynd som var något mer svårvärderade. Sammanlagt således sju års kontrollprogram av drygt 70 individer där man fann säkra malign/premaligna förändringar hos 5/70 (7%) varav ett fall med adenoarcinom och 15 individer opererades. Man konstaterade att små förändringar i pankreas detekterades med EUS vilka inte alltid upptäcktes med MRI [37, 58].

I Holland undersöktes 44 högriskindivider vid ett tillfälle med EUS. Hos 3 individer identifierades avvikelser som efter pankreasresektion visade sig vara adenocarcinom. Hos 7 patienter fann man avvikelser som tolkades som premaligna förändringar, då dessa förändringar var oförändrade vid uppföljande undersökningar så har inget operativt ingrepp utförts [59].

Nyligen publicerades en studie från Canada där man följt 262 individer med 18 gånger ökad livstidsrisk för pankreascancer med årlig MRI, i snitt 4,2 år/patient. Hos 84/262 (32%) patienter återfanns avvikelser i pankreas vilket bekräftades med CT, EUS, ERCP samt biopsi. Av dessa var 3 invasiva cancrar (där operationen inte var kurativ), 15 tolkades som premaligna förändringar (IPMN, två av dessa opererades) och 65 hade benigna cystor. Författarna konkluderar att MRI kan detektera små förändringar i pankreas men för att

screening program ska bli riktigt framgångsrika behövs ytterligare tekniska förbättringar samt bättre förståelse av de premaligna förändringarna [60].

Hur effektiva är de ovan refererade studierna?

Sammanfattningsvis har dessa studier huvudsakligen använt EUS och/eller MRI som första modalitet för undersökning av pankreas. Studierna har avslöjat ett antal fall med pankreascancer samt ett flertal premaligna tillstånd där man troligen har goda utsikter till kurativ behandling. Dock hade en andel av de opererade patienterna endast benigna förändringar och riskerar således biverkningar av operationen utan någon förväntad förlängd överlevnad [61]. Även en del biverkningar av undersökningarna såsom iatrogen pankreatit rapporterades [54]. Ett flertal premaligna förändringar rapporterades, sk PanIN samt IPMN, men kunskapen om hur troligt det är att de progredierar till cancer är ibland bristfällig och det är därmed svårt att avgöra om de ska opereras [60]. Compliance för att följa kontrollprogram har rapporterats vara hög, mellan 67-94% i en högriskgrupp [62]. Den upplevda risken för att insjukna, känsla av oro och nedstämdhet ökar inte av att inkluderas i ett kontrollprogram för pankreascancer enligt en färsk studie [63].

Förslag till kontrollprogram för individer med ca >15% livstidsrisk

Vid ett nationellt möte i Stockholm den 24-25 november 2011 träffades kirurger, radiologer, onkologer, patologer samt kliniska genetiker för att diskutera kontrollprogram för ärftlig pankreascancer. Det finns ingen evidensbaserad metod för tidig upptäckt av pankreascancer. Hos högriskgruppen där det finns drabbade släktingar är ett vårdsökande pga oro för pankreascancer att förvänta och därmed finns det risk för icke-systematiska, opportunistiska undersökningar. Av denna anledning, och för att få möjlighet till en prospektiv utvärdering av insatta åtgärder, bör en systematisk uppföljning av personer med en kraftigt ökad risk för pankreascancer övervägas. Vid ett internationellt konsensus möte 2003 kom man fram till att erbjuda individer med tio gånger ökad risk att ingå i kontrollprogram [40]. Då vetenskaplig evidens för nytta med undersökning än så länge är otillräckligt visad, kan man argumentera för att undersökning endast ska erbjudas dem som har en mycket hög risk att drabbas av pankreascancer. Vid det nationella mötet i Stockholm föreslogs inklusionskriterierna till kontrollprogram åtminstone inledningsvis sättas högt och vara >25 gånger ökad risk för pankreascancer.

Vem skall erbjudas undersökning?

Kriterier för screening (>25 gånger ökad risk, dvs. ca >15% livstidsrisk)

- 2 förstegradssläktingar med pankreascancer där en insjuknat vid 40-års ålder
- 3 nära släktingar med pankreascancer varav en förstegradssläkting till probanden* och de övriga förstegradssläkting till varandra ex pappa, faster, farfar
- Hereditär pankreatit
- Peutz-Jeghers syndrom
- *CDKN2A* mutationsbärare

* proband = individ som söker vård/genetisk vägledning

När ska screening av riskindivider påbörjas?

Med hänvisning till det vi vet idag kan det vara rimligt att starta vid 50 års ålder eller 10 år före första fallet av pankreascancer i familjen med undantag av patienter med hereditär

pankreatit samt Peutz-Jeghers syndrom där screening kan påbörjas redan vid ca 30 års ålder. Screening kan avslutas vid den ålder då total pankreatektomi med efterföljande behandling ej är genomförbar hos individen om man finner en pankreascancer.

Hur ofta?

Årligen. Hyperplasi har beskrivits övergå till invasiv cancer på 17 månader [6].

Med vilka metoder?

Läkarbesök med **MRI** samt **MRCP**.

Om dessa undersökningar ger misstanke om patologi utförs EUS samt histologisk analys av pankreas biopsi. Om alla dessa undersökningar tyder på malignitet/premalignitet övervägs pankreatektomi

Kontrollerna av dessa individer bör om möjligt centraliseras till ett fåtal bildanalysavdelningar i landet.

Hälsoekonomiska beräkningar

Innan en hälsoekonomisk beräkning görs behöver kontrollprogrammet utvärderas på en högriskkohort. I de kontrollprogram som utvärderats har de undersökta individerna en förhållandevis stor andel avvikande fynd vid den första undersökningen och kompletterande undersökningar måste därför ofta utföras. Exakt vilka resurser ett övervakningsprogram tar i anspråk är därför svårt att säkert kalkylera. Vidar visar dessa studier att inte alla av de opererade patienterna har histologiskt verifierade adenocarcinom. En stor andel är premaligna tillstånd där operationen med stor sannolikhet förebyggt en invasiv cancer och därmed befrämjat hälsa. Dock har en betydande andel av de opererade patienterna tillsynes benigna förändringar och operationen har för dessa individer inte inneburit en hälsovinst utan snarare risk för biverkningar som innebär en börda för individen och en kostnad för sjukvården [37, 54, 57, 58]. De opererade patienterna kommer att behöva livslång uppföljning vilket även måste inkluderas i beräkningen. Nyligen publicerades data som visar på kostnadseffektivitet om kontrollprogram utförs på individer som har >16% livstidsrisk för pankreascancer [64].

Klinisk bild och prognos

Den kliniska bilden samt prognosen för patienter med ärftlig pankreascancer verkar vara samma som för den sporadiska formen [3, 65].

Behandling av hereditär pankreascancer

Hereditär och sporadisk pankreascancer behandlas båda med total pankreatektomi.

Etiska överväganden

Är det etiskt försvarbart att aktivt identifiera individer med kraftigt ökad risk för en sjukdom med mycket dålig prognos utan att ha ett evidensbaserat, effektivt kontrollprogram? Individer som identifieras med en ökade risk för pankreascancer kommer att uppleva oro och ångest. En del av dessa kommer dock redan utifrån släktbilden att vara medvetna om riskökningen och därmed istället uppleva en ångestlindring då det finns möjlighet att inkluderas i kontrollprogram. Erfarenheter från Huntingtons sjukdom där ingen botande behandling finns

visar tydligt att för dem som söker information är det viktigt de får sådan för att själv kunna bestämma och planera sitt liv.

Handlingsalternativen är att inte erbjuda något kontrollprogram alternativt erbjuda det bästa tillgängliga kontrollprogrammet trots att det inte är evidensbaserat. Det är dock troligen ett sämre alternativ att undanhålla den riskinformation som vi har och att helt avstå från någon form av försök till tidig diagnostik.

Vilka individer ska inkluderas i kontrollprogram? De flesta individer som har en riskökning kommer att önska kontroller. Det är de medicinskt ansvarigas uppgift att utifrån kontrollprogrammets effektivitet bestämma vid vilken livstidsrisk det är indicerat att erbjuda ett kontrollprogram utifrån ett nyttoperspektiv. Det är också en politisk fråga hur mycket varje vunnit levnadsår får kosta. De utvärderade kontrollprogrammen visar att en del patienter kommer att opereras ”i onödan” då pankreasförändringen var benign. Dessa patienter kommer att riskera allvarliga biverkningar utan att ha vunnit förlängd överlevnad. Hur många ”onödiga operationer” kan uppvägas av de livräddande canceroperationerna? [66]

Att utforma ett nationellt kontrollprogram för de individer med högst risk för pankreascancer innebär att de får ett likvärdigt bemötande oavsett var de söker vård. Att påbörja kontroller innebär att man får en möjlighet till senare utvärdering och om kontrollprogrammet visar sig effektivt kan ev. individer med en mer moderat riskökning inkluderas.

Svaret på den inledande frågan får således bli ja, det är etiskt försvarbart att identifiera denna riskgrupp och erbjuda dem ett standardiserat vårdprogram så att det blir ett jämlikt bemötande vilket på sikt ev. även kan komma de patienter med lägre risk till godo.

I diskussionen med patienten är det också vara viktigt att sätta riskökningen i sitt rätta perspektiv. Individer som har en förstegradssläkting med pankreascancer har själv en dubblerad risk att insjukna [32]. I absoluta tal innebär det en riskökning från 0,6% till 1,2%, dvs 98,8% chans att inte insjukna.

Dokumentansvarig

För innehållet i detta dokument ansvarar arbetsgruppen för cancertgenetiska mottagningar. Kontaktperson är Kristina Karrman, Kristina.Karrman@skane.se, Genetiska kliniken, Labmedicin Skåne, Lund, som är ansvarig för sammanställningen av detta dokument.

Vid upplagan 2007 diskuterades dokumentet i en lokal arbetsgrupp i Lund och Malmö, med representanter från pankreaskirurgi, bild- och funktionsdiagnostik och klinisk genetik samt vid ett möte med nationella arbetsgruppen för cancertgenetisk mottagning.

Vid upplagan 2012 diskuterades dokumentet på ett nationellt möte i Stockholm den 24-25 november 2011 där kirurger, radiologer, onkologer, patologer samt kliniska genetiker deltog. Innehållet i dokumentet har även redovisats vid ett möte i Lund den 22 november 2012 där representanter från samtliga onkogenetiska mottagningar deltog.

Sammanfattning

Kriterier för screening

Individer med >25 gånger ökad risk, dvs. ca >15% livstidsrisk

- 2 förstegradssläktingar med pankreascancer där en insjuknat vid 40-års ålder
- 3 nära släktingar med pankreascancer varav en förstegradssläkting till probanden och de övriga förstegradssläkting till varandra ex pappa, faster, farfar
- Hereditär pankreatit
- Peutz-Jeghers syndrom
- *CDKN2A* mutationsbärare

Kontrollprogram

Om kontroller i patientgruppen skall genomföras rekommenderas följande: För grupper med kraftigt ökad risk (>15% livstidsrisk), gäller kontroller årligen med i första hand MRI och MRCP. Kontrollerna påbörjas vid 50 års ålder eller 10 år före det tidigaste insjuknandet i familjen, vid hereditär pankreatit och Peutz-Jeghers från 30 års ålder.

Situationer då remiss till onkogenetisk mottagning ska övervägas:

- Två eller flera fall av pankreascancer i samma släktgren oavsett ålder
- Två fall av pankreatit hos förstegradssläktingar
- Misstanke om Peutz-Jeghers syndrom
- Två nära släktingar med malignt melanom

Referenser

1. Socialstyrelsen (2010). Cancer Incidence in Sweden 2009.
2. Cowgill, S.M. et al. (2003). The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg*, 186(3): p. 279-86.
3. Kekis, P.B. et al. (2001). Timing and extent of surgical intervention in patients from hereditary pancreatic cancer kindreds. *Pancreatology*, 1(5): p. 525-30.
4. Hemminki, K. et al. (2003). Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer*, 103(4): p. 525-30.
5. Bartsch, D.K. et al. (2004). Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer*, 110(6): p. 902-6.
6. Brat, D.J. et al. (1998). Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol*, 22(2): p. 163-9.
7. Zavoral, M. et al. (2011). Molecular biology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, 17(24): p. 2897-908.
8. Maitra, A. et al. (2008). Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol*, 3: p. 157-88.
9. Vimalachandran, D. et al. (2004). Genetics and prevention of pancreatic cancer. *Cancer Control*, 11(1): p. 6-14.
10. Eberle, M.A. et al. (2002). A new susceptibility locus for autosomal dominant pancreatic cancer maps to chromosome 4q32-34. *Am J Hum Genet*, 70(4): p. 1044-8.
11. Pogue-Geile, K.L. et al. (2006). Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. *PLoS Med*, 3(12): p. e516.
12. Klein, A.P. et al. (2009). Absence of deleterious palladin mutations in patients with familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(4): p. 1328-30.
13. Jones, S. et al. (2009). Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science*, 324(5924): p. 217.
14. Slater, E.P. et al. (2010). PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet*, 78(5): p. 490-4.
15. Howes, N. et al. (2004). Cationic trypsinogen mutations and pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 33(4): p. 767-87.
16. Rebours, V. et al. (2008). Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*, 103(1): p. 111-9.
17. Giardiello, F.M. et al. (2000). Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 119(6): p. 1447-53.
18. Hearle, N. et al. (2006). Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*, 12(10): p. 3209-15.
19. Goldstein, A.M. et al. (1995). Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med*, 333(15): p. 970-4.
20. Borg, A. et al. (2000). High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst*, 92(15): p. 1260-6.
21. Bartsch, D.K. et al. (2012). Familial pancreatic cancer-current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9(8): p. 445-53.
22. McWilliams, R.R. et al. (2011). Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet*, 19(4): p. 472-8.
23. Goldstein, A.M. (2004). Familial melanoma, pancreatic cancer and germline CDKN2A mutations. *Hum Mutat*, 23(6): p. 630.

24. de Snoo, F.A. et al. (2008). Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res*, 14(21): p. 7151-7.
25. (1999). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst*, 15(91): p. 1310-16.
26. van Asperen, C.J. et al. (2005). Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*, 42(9): p. 711-9.
27. Couch, F.J. et al. (2007). The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(2): p. 342-6.
28. Murphy, K.M. et al. (2002). Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res*, 62(13): p. 3789-93.
29. Matsubayashi, H. (2011). Familial pancreatic cancer and hereditary syndromes: screening strategy for high-risk individuals. *J Gastroenterol*.
30. Klein, A.P. et al. (2004). Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*, 64(7): p. 2634-8.
31. Hruban, R.H. et al. (2010). Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg*, 44: p. 293-311.
32. Permut-Wey, J. et al. (2009). Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer*, 8(2): p. 109-17.
33. Brune, K.A. et al. (2010). Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst*, 102(2): p. 119-26.
34. Socialstyrelsen (2003). Cancer Incidence in Sweden 2002.
35. Iodice, S. et al. (2008). Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*, 393(4): p. 535-45.
36. Fernandez, E. et al. (1995). Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas*, 11(2): p. 185-9.
37. Schneider, R. et al. (2011). German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Fam Cancer*, 10(2): p. 323-30.
38. Del Chiaro, M. et al. (2007). Cancer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology*, 7(5-6): p. 459-69.
39. McFaul, C.D. et al. (2006). Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut*, 55(2): p. 252-8.
40. Brand, R.E. et al. (2007). Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut*, 56(10): p. 1460-9.
41. Rulyak, S.J. et al. (2001). Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families. *Pancreatology*, 1(5): p. 477-85.
42. Lynch, H.T. et al. (2001). Hereditary pancreatic cancer. *Pancreatology*, 1(5): p. 466-71.
43. Gudjonsson, B. (1987). Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer*, 60(9): p. 2284-303.
44. Jemal, A. et al. (2005). Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*, 55(1): p. 10-30.
45. Egawa, S. et al. (2004). Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas*, 28(3): p. 235-40.
46. Harinck, F. et al. (2010). Is early diagnosis of pancreatic cancer fiction? Surveillance of individuals at high risk for pancreatic cancer. *Dig Dis*, 28(4-5): p. 670-8.
47. Jung, K.W. et al. (2007). Clinicopathological aspects of 542 cases of pancreatic cancer: a special emphasis on small pancreatic cancer. *J Korean Med Sci*, 22 Suppl: p. S79-85.

48. Stoita, A. et al. (2011). Review of screening for pancreatic cancer in high risk individuals. *World J Gastroenterol*, 17(19): p. 2365-71.
49. Gress, F. et al. (2001). Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med*, 134(6): p. 459-64.
50. Balci, N.C. et al. (2001). Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol*, 38(2): p. 105-12.
51. Saisho, H. et al. (2004). Diagnostic imaging for pancreatic cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Pancreas*, 28(3): p. 273-8.
52. Adamek, H.E. et al. (2000). Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet*, 356(9225): p. 190-3.
53. Takhar, A.S. et al. (2004). Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. *Bmj*, 329(7467): p. 668-73.
54. Canto, M.I. et al. (2006). Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4(6): p. 766-81; quiz 665.
55. Kim, M.K. et al. (2004). Increased rates of spontaneous sister chromatid exchange in lymphocytes of BRCA2+/- carriers of familial breast cancer clusters. *Cancer Lett*, 210(1): p. 85-94.
56. Vincent, A. et al. (2011). Pancreatic cancer. *Lancet*, 378(9791): p. 607-20.
57. Canto, M.I. et al. (2004). Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2(7): p. 606-21.
58. Langer, P. et al. (2009). Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut*, 58(10): p. 1410-8.
59. Poley, J.W. et al. (2009). The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*, 104(9): p. 2175-81.
60. Al-Sukhni, W. et al. (2011). Screening for Pancreatic Cancer in a High-Risk Cohort: An Eight-Year Experience. *J Gastrointest Surg*.
61. Greer, J.B. et al. (2009). Hereditary pancreatic cancer: a clinical perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 23(2): p. 159-70.
62. Steinberg, W.M. et al. (2009). Should patients with a strong family history of pancreatic cancer be screened on a periodic basis for cancer of the pancreas? *Pancreas*, 38(5): p. e137-50.
63. Maheu, C. et al. (2010). Pancreatic cancer risk counselling and screening: impact on perceived risk and psychological functioning. *Fam Cancer*, 9(4): p. 617-24.
64. Brentnall, T.A. (2011). Pancreatic cancer surveillance: learning as we go. *Am J Gastroenterol*, 106(5): p. 955-6.
65. Koliopoulos, A. et al. (2002). The role of surgery in the prevention of familial cancer syndromes of the gastrointestinal tract. *Dig Dis*, 20(1): p. 91-101.
66. Andrén-Sandberg, Å. (2012). Etisk utmaning att screena ärftlig pankreascancer. *Onkologi*, 1: p. 47-49.