

Bukspottkörtel- cancer

Utdrag ur nationellt vårdprogram:
Kapitel 6, Ärftlighet och kontrollprogram
(med referenser)

2021-03-11 Version: 3.0

KAPITEL 6

Ärftlighet och kontrollprogram för familjär pankreascancer

Rekommendationer för familjär pankreascancer (gäller ej ärftliga syndrom)

- Onkogenetisk konsultation kan övervägas hos:
 - familjer med 2 eller fler fall av pankreascancer i samma släktgren, oavsett ålder. (++)
 - en patient med pankreascancer samt minst 2 fall av malignt melanom i familjen – antingen hos patienten eller hos släktingar i samma släktgren (++)
- Endast patienter med markant riskökning (> 15 % livstidsrisk) för pankreascancer enligt nedan bör inkluderas i kontrollprogram. (++)
- Kontrollprogram för familjär pankreascancer kan övervägas hos:
 - individer med tre nära släktingar med pankreascancer, varav en är förstegradssläkting till individen och de övriga förstegradssläktingar till varandra (t.ex. pappa, faster och farfar)
 - individer med två förstegradssläktingar med pankreascancer, varav en insjuknat före 40-årsåldern. (++)

Patienter med ärftlig pankreascancer kan delas in i två grupper. Den första gruppen är de patienter som har en förhöjd risk för pankreascancer som del av ett syndrom där även andra symtom ingår, t.ex. familjärt malignt melanom (se [nationellt vårdprogram malignt melanom](#)), Peutz-Jeghers syndrom eller ärftlig pankreatit. Detta är en mycket liten grupp och om man misstänker ett ärftligt syndrom bör familjen remitteras till en onkogenetisk mottagning. Den andra och större gruppen är patienter med familjär pankreascancer. Definitionen av denna grupp är två förstegradssläktingar, eller tre släktingar oavsett släktskap i samma släktgren, med pankreascancer [37]. Ofta ser man angivet i litteraturen att 5–10 % av alla fall av pankreascancer har ärftliga faktorer, men en svensk studie där man mer noggrant verifierat diagnoser visar att andelen troligen är lägre än 5 % [22].

Anamnesen bör alltid innehålla vilka cancersjukdomar som förekommer i släkten. Framkommer då misstanke på annat ärftligt cancersyndrom t.ex. bröst, äggstock eller tjocktarm bör patienten remitteras till onkogenetisk mottagning. För att säkra att en sådan utredning kan genomföras i alla dess delar bör blodprov (5-10 ml EDTA) arkiveras. Blodprovet skickas till Klinisk genetik. Detta möjliggör onkogenetisk utredning även om patienten avlidit.

I dagsläget känner vi till ett antal gener med svag koppling till familjär pankreascancer [37]. En variant i någon av de kända cancergenerna *BRC A2*, *ATM*, *PALB2* och Lynch-associerade gener, tillsammans med en förstegradssläkting med pankreascancer, innebär en viss riskökning för pankreascancer [38, 39]. Ännu känner man dock inte till någon gen i vilken mutationer ger den riskökningen (> 15 % livstidsrisk) för familjär pankreascancer, vilket i dag är inklusionskriteriet för kontrollprogram. Detta innebär att riskbedömningar för individer i en släkt, där det finns en ansamling av pankreascancer, i dagsläget oftast får göras utifrån släktbilden i stället för med

genetiskt test. Om en individ har två respektive tre förstegradssläktingar med pankreascancer är livstidsrisken 3–5 % respektive 14–25 % för att personen själv ska insjukna (populationsrisken 0,8 %) [25, 40]. Tidig debut verkar öka risken för ärftlig pankreascancer och det finns data på 16 % livstidsrisk om man har två förstegradssläktingar varav en insjuknade före 40 års ålder [25, 41]. Magnetkameraundersökning (MR och MRCP) och endoskopisk ultraljudsundersökning är de vanligaste modaliteterna för screening [42].

För individer med förhöjd risk för pankreascancer önskar man erbjuda ett kontrollprogram som med stor säkerhet kan upptäcka tidiga cancrar där intervention leder till att patienten botas. Två aspekter måste beaktas för att utvärdera kontrollprogrammen. För det första finns fortfarande oklarheter i naturalförloppet för en stor del av de identifierade förändringarna i pankreas. För det andra är kirurgi det enda sättet att intervensera för att minska cancerrisken, och det är associerat med betydande sjuklighet men också en viss postoperativ dödlighet. För varje individ som opereras med en premalign eller malign lesion är det flera individer med benigna förändringar som genomgår ingreppet, och de riskerar därefter att få en betydligt sämre livskvalitet [43].

Studier visar att screening kan identifiera maligna eller premaligna förändringar men en stor del av fynden bedöms postoperativt som benigna [44].

Kontrollprogram som är utvärderade i vetenskaplig litteratur kan fortfarande inte säkert visa någon sänkt dödlighet i gruppen med familjär pankreascancer [43, 44], och därför bör man även framöver endast inkludera patienter med markant riskökning (> 15 % livstidsrisk) i kontrollprogram. Dessa individer behöver få information om kontrollprogrammets för- och nackdelar. Screeningen påbörjas i 50-årsåldern, eller tio år före första insjuknandet (indexfallet i familjen), och utförs årligen [38]. Undersökningarna kan avslutas när ett kirurgiskt ingrepp inte längre bedöms genomförbart på grund av patientens funktionsstatus.

Alla patienter bör informeras om att rökning ökar risken för pankreascancer och kan ge en tidigare debut av sjukdomen [45].

KAPITEL 22

Referenser

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN - a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol.* 2010;49(5):725-36.
2. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(3):792-800.
3. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature.* 2010;467(7319):1114-7.
4. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011;378(9791):607-20.
5. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(4):535-45.
7. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(3):519-23.
8. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005;92(11):2076-83.
9. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):765-76.
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1433-7.
11. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, Lacroix A, McWilliams RR, Steplowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer.* 2010;127(6):1421-8.
12. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Lohr JM, Neoptolemos J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology.* 2015;15(1):8-18.
13. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor 2018 [2021-02-04]. Available from: : <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/levnadsvanor/>.
14. Meyskens FL, Jr., Mukhtar H, Rock CL, Cuzick J, Kensler TW, Yang CS, et al. Cancer Prevention: Obstacles, Challenges and the Road Ahead. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(2).
15. Raimondi S, Maisonneuve P, Lohr JM, Lowenfels AB. Early onset pancreatic cancer: evidence of a major role for smoking and genetic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(9):1894-7.
16. Barone E, Corrado A, Gemignani F, Landi S. Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. *Arch Toxicol.* 2016;90(11):2617-42.
17. Haas SL, Ye W, Lohr JM. Alcohol consumption and digestive tract cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(5):457-67.
18. IARC 2020. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020 [2021-02-04]. Available

from: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>.

19. Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Pfeiffer RM, Park Y, Freedman DM, et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(8):1305-14.
20. SMFG. Genetik, S. F. f. M. (2012, 2012-11-23). "Utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftlig ökad risk för tumörsjukdom - Pankreascancer." Retrieved 2017-01-05, 2017. 2012.
21. Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, Keus F, van Goor H, Gooszen HG, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):CD008945.
22. Hemminki K, Li X. Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer*. 2003;103(4):525-30.
23. Pittman ME, Brosens LA, Wood LD. Genetic Syndromes with Pancreatic Manifestations. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(4):705-15.
24. Del Chiaro M, Zerbi A, Falconi M, Bertacca L, Polese M, Sartori N, et al. Cancer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology*. 2007;7(5-6):459-69.
25. Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):119-26.
26. Capurso G, Signoretti M, Valente R, Arnelo U, Lohr M, Poley JW, et al. Methods and outcomes of screening for pancreatic adenocarcinoma in high-risk individuals. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(9):833-42.
27. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996;14(2):141-5.
28. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Jr., Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(6):442-6.
29. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):349-58.
30. Ying L, Lin X, Xie ZL, Hu YP, Tang KF, Shi KQ. Clinical utility of endoscopic ultrasound elastography for identification of malignant pancreatic masses: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(9):1434-43.
31. Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, Pozzi Mucelli R, Gustafsson P, Hansson J, et al. Short-term Results of a Magnetic Resonance Imaging-Based Swedish Screening Program for Individuals at Risk for Pancreatic Cancer. *JAMA Surg*. 2015;150(6):512-8.
32. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016;65(2):305-12.
33. Klapman J, Malafa MP. Early detection of pancreatic cancer: why, who, and how to screen. *Cancer Control*. 2008;15(4):280-7.
34. Wada K, Takaori K, Traverso LW. Screening for Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. 2015;95(5):1041-52.
35. Arnelo U, Siiki A, Swahn F, Segersvard R, Enochsson L, del Chiaro M, et al. Single-operator pancreatoscopy is helpful in the evaluation of suspected intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN). *Pancreatology*. 2014;14(6):510-4.

36. Lohr JM, Lonnebro R, Stigliano S, Haas SL, Swahn F, Enochsson L, et al. Outcome of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A single-center prospective study in 45 patients. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(6):551-60.
37. Mintziras I, Bartsch DK. Progress report: familial pancreatic cancer. *Fam Cancer.* 2019;18(3):359-62.
38. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020;69(1):7-17.
39. National comprehensive cancer network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, version 1.2020 2020 [Cited 2020-09-11]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
40. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004;64(7):2634-8.
41. McWilliams RR, Maisonneuve P, Bamlet WR, Petersen GM, Li D, Risch HA, et al. Risk Factors for Early-Onset and Very-Early-Onset Pancreatic Adenocarcinoma: A Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) Analysis. *Pancreas.* 2016;45(2):311-6.
42. Harinck F, Konings IC, Kluijdt I, Poley JW, van Hooft JE, van Dullemen HM, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut.* 2016;65(9):1505-13.
43. Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, Das A, Wallace MB. Diagnostic Yield From Screening Asymptomatic Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):41-53.
44. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthai E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2010-9.
45. Rulyak SJ, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Brentnall TA. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1292-9.
46. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(9):806-11.
47. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut.* 2018;67(1):138-45.
48. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology.* 2002;223(2):547-53.
49. Belyaev O, Seelig MH, Muller CA, Tannapfel A, Schmidt WE, Uhl W. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3):284-94.
50. Del Chiaro M, Beckman R, Ateeb Z, Orsini N, Rezaee N, Manos L, et al. Main Duct Dilatation Is the Best Predictor of High-grade Dysplasia or Invasion in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg.* 2020;6:1118-24.
51. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67(5):789-804.