

NYA METODER FINNS FÖR KLASSIFICERING AV CANCER

Dagens ljusmikroskopi kan, och bör, kompletteras

Huvudskälen till att man försöker stadieindela varje specifik typ av cancer är två: dels vill man kunna jämföra de sammanlagda resultaten från olika behandlingsenheter och av olika typer av behandlingar, dels vill man kunna prognostisera utgången för den enskilde patienten. I Sverige har man sedan länge stadieindelade de vanligaste solida cancer typerna enligt TNM [1] eller likartade system, exempelvis Dukes' för rektalcancer (överförd även till koloncancer) [2] och Breslows för melanom [3]. Visserligen finns det alternativa indelningar av alla [4-6], men dessa kan oftast betecknas som varianter på ovanstående.

Grunden för samtliga dessa klassificeringssystem är morfologin, varvid främst djupväxt och lymfkörtelspridning samt tumörens art och, i viss utsträckning, differentiering har varit avgörande. Orsaken till detta är att morfologin har en lång tradition, som givit väl underbyggda erfarenheter och hittills bäst kunnat differentiera mellan olika tumörers art, grad och tillväxtpotential på ett någorlunda reproducerbart sätt.

Under det senaste decenniet har emellertid molekylärbiologin gjort stora framsteg, inte minst för prognosbedömning. Dessutom har nya bildframställande metoder – bl a datorbearbetad röntgen, ultraljud, magnetisk resonanstomografi (MR) och PET-skanning – samt blodburna tumörmarkörer kunnat ge ny information om växtsätt och biologisk valör.

Är det mot denna bakgrund rimligt att stadieindela cancer enbart med utgångspunkt i morfologin?

Pankreascancer som exempel

Exokrina former av pankreascancer indelas idag kliniskt med hjälp av ljusmikroskopi. Med denna metod kan man skilja ut några tumörformer med bättre prognos. Det gäller primärt att skilja exokrin pankreascancer från maligna tumörer utgångna från endokrina pankreas, distala gallgången, papilla Vateri och juxtapapillära duodenum, eftersom dessa cancerformer har avsevärt bättre

prognos [7]. I andra hand särskiljer man sällsynta tumörer utgångna från exokrina pankreas, eftersom dessa oftast har en bättre prognos; exempelvis mucinös pankreascancer [8].

Det finns knappast någon anledning att tro att mer godartade tumörformer som mucinös cancer, eller cystadenokarcinom, lymfom, sarkom etc inom överskådlig framtid primärt skall differentieras från vanlig pankreascancer på annat sätt än med ljusmikroskopi. Möjligen kan diagnoserna bättre säkerställas och ytterligare karakteriseras och subgrupperas med olika specialfärgningar. För huvudparten av fallen av pankreascancer, de drygt 90 procent som betecknas som dukkala adenokarcinom, är metastasering, överväxt på kringliggande vävnad, differentieringsgrad och primärtumörens storlek av avgörande betydelse ur prognostisk synvinkel, dvs uppgifter som hämtas från patologin.

I stora material är medianöverlevnaden omkring fyra månader (cancertumörer funna först vid obduktion frånräknade) [9], men även utan behandling finns sällsynta fall av överlevnad i flera år [10].

Om dessa patienters långa överlevnad skulle kunna förutsägas vid diagnostillfället är det möjligt att specifik behandling till just denna grupp skulle kunna förbättra prognosen ytterligare. Omvänt kunde man helt avstå från behandling, eller satsa än hårdare, om man på förhand visste att patientens överlevnad var väsentligt kortare än meddelats. Flertalet patienter hos vilka tumören makroskopiskt radikalt kan opereras bort får recidiv [11], men även här skiljer sig överlevnadstiden åt högst betydligt: från tre månader till åtskilliga år.

Ljusmikroskopi och makroanatomi används för indelning enligt såväl TNM [1] som det japanska [12] och andra klassificeringssystem. Alla system ger en tämligen god bild av prognosen för större grupper, men är alltför otillförlitliga för att man skall våga basera terapi i det enskilda fallet på dem (exempel: adjunkt behandling eller inte efter radikaloperation?).

Författare

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG
överläkare

INGEMAR IHSE

professor, överläkare; båda vid kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

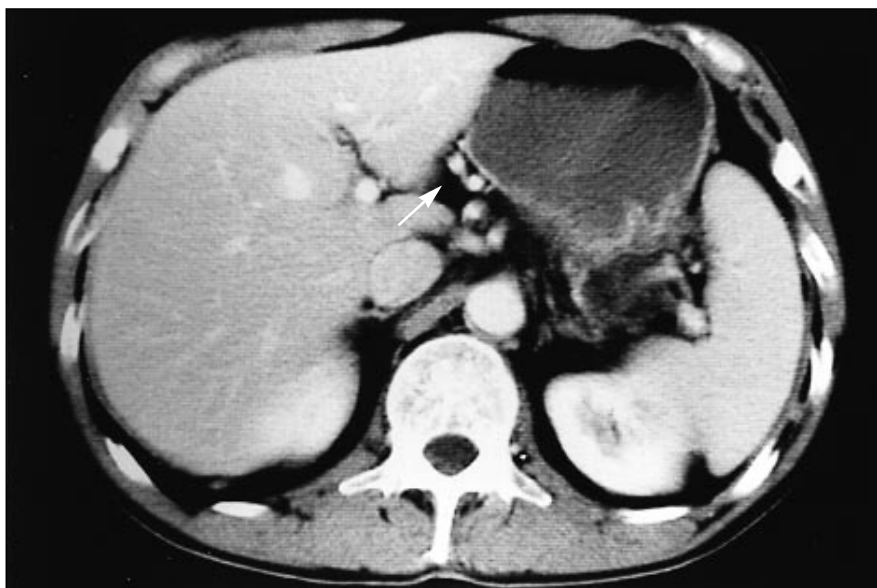
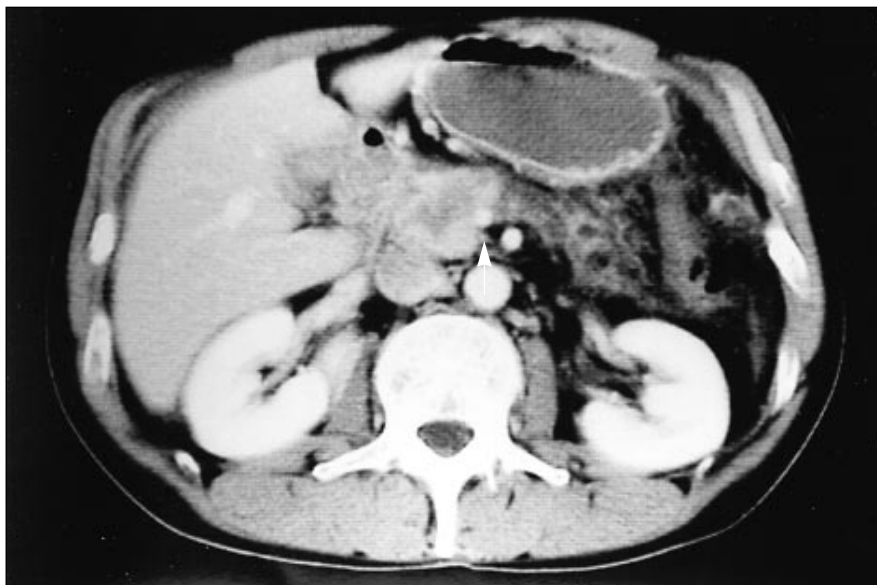
Cytogenetik

Cytogenetiska förändringar vid exokrin pankreascancer är vanliga [13-15], och de undersökta primärtumörerna uppvisar ofta ett flertal kromosomavvikelser. Påtagligt många är triploida. Vi har i Lund kunnat visa att avvikelsemönstret är korrelerat till prognosen [16]. De vanligaste numeriska avvikelserna har varit (i fallande ordning) förlust av kromosomerna 18, Y och 12 samt tillskott av kromosomerna 20, 7 och 11. Strukturella avvikelser har framför allt rört kromosomerna 1, 3, 6, 7, 8, 15 och 17, ledande till bland annat förlust av genetiskt material från de korta armarna hos kromosomerna 1, 8 och 17. Det finns all anledning att tro att vi här kommer att få en utveckling av nya prognostiska markörer på samma sätt som varit fallet för klassificering av vissa typer av leukemier.

De flödescytometriska studierna av pankreascancer har initialt givit olika resultat, vilket möjligen kan bero på dels att olika metoder använts, dels att man baserat studierna på omväxlande färskt och paraffinbäddat material [17]. Det finns emellertid idag flera grupper som, oberoende av varandra, har visat att hyperploidi indikerar en sämre prognos och att DNA-ploidi är en betydelsefull, oberoende faktor för prognosbedömningen [18-21].

Onkgener, tumörsuppressorgener och tillväxtfaktorer

Punktmutationer i *KRAS*-onkgener, som aktiveras och därigenom ger cellen stimulus till fortsatt celledelning, påvisas i ca 75 procent av alla pankreascancertumörer. I enskilda studier är det svårt att visa att förekomst av muterad *KRAS* är korrelerad till histopatologi



Tumör i pankreashuvudet hos 51-årig man. Den röntgenologiska utredningen talar för att tumören inte är resekelabel.

Överst: Vid datortomografi ses att tumören har ett lågattenuerande centrum, och att den ligger dikt an mot v mesenterica inferior (pil).

I mitten: Något längre kranieellt ses vidgade vener utefter ventrikelväggen (pil) som tecken på ett förhöjt tryck i portakretsloppet.

Nederst: Vid ultraljudsundersökning ses tumören väl (pil). Tumören kan ej skiljas från vena mesenterica superior (pilhuvuden). Venen är vidgad kaudalt om tumören. Bilderna har ställts till förfogande av dr C Lundstedt, röntgendiagnostiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

och kliniska faktorer [17, 22-24], men i metastudier samvarierar muterad *KRAS* med snabbare tumörtillväxthastighet [23, 24]. Mutationen förefaller, till skillnad från exempelvis vid kolorektal cancer, vara en relativt tidig förändring, eftersom den påvisats både vid cancer in situ och i små tumörer [25]. Också *TP53* är muterad i mycket hög frekvens, och förekomsten av *TP53*-avvikelsen är korrelerad till prognosen [17, 26, 27].

Förlust av tumörsuppressorgenen *Deleted in Colon Cancer (DCC)* har visats vara korrelerad till pankreastumörernas histopatologi [28]. Nyligen har även *Deleted in Pancreatic Cancer (DPC4)* beskrivits [29], men om dessa suppressorförluster är oberoende prognostiska faktorer återstår att se.

»Epidermal growth factor» (EGF) och, i ännu högre grad, dess receptor, till vilken också binder bland annat »transforming growth factor alpha» (TGF-alfa), kan påvisas i förhöjda mängder vid exokrin pankreascancer och är förenad med ökad tumöraggressivitet [30], vilket beror på en autokrin stimulering av receptorn. Å andra sidan är exempelvis förekomsten av »fibroblast growth factor» (FGF) och dess receptor påvisbar i 40-70 procent av ccertumörerna i pankreas, vilket indikerar en bättre prognos [31].

Ytterligare många mätbara protoonkgener, tillväxtfaktorer och deras receptorer samt intracellulära signalsubstanser är potentiella faktorer som kan ge prognostisk information. Utvecklingen går snabbt, och både närvaron och frånvaron av vissa faktorer ger oberoende information om den biologiska aggressiviteten.

Serumtumörmarkörer

Det är inte troligt att den nuvarande generationen av tumörmarkörer mätta i

ANNONS

serum i nämnvärd grad kommer att bidra till diagnosställandet vid solida cancer-tumörer i gastrointestinalkanalen. Visserligen finns det ett samband exempelvis mellan CA 50 och tumörbördan vid exokrin pankreascancer [32], och mellan CA 19-9 vid diagnostillfället och överlevnadstiden [33], men sambanden är hittills alltför svaga för att kunna användas i det enskilda fallet. Korrelationen mellan å ena sidan stigande markörvärden efter radikalt syftande operation och presymtomatiskt recidiv å den andra är däremot empiriskt tydlig.

Det kan anses klarlagt att halten i serum av vissa tumörmarkörer är relaterad till den biologiska aktiviteten och växtsättet. Serumvärdet är emellertid en komplex funktion av syntes, lagring, sekretion och blodgenomströmning både i pankreas och i pankreastumören, varför ett enskilt värde på endera av de idag tillgängliga markörerna är svårtolkat.

Odifferentierade (högmaligna) tumörer har ofta låga serumvärden, eftersom dessa tumörer inte ens »vet» hur de skall producera markörsubstanserna. Å andra sidan kan en mindre snabbt växande tumör mycket väl syntetisera måttliga mängder av markören, men cellerna vara så dåligt polariserade att de släpper ut mycket av substanserna till serum i stället för, som normalt, till pankreasgången, varvid serumvärdena blir höga. Det är en förhoppning att nästa generation tumörmarkörer bättre skall kunna förutsäga prognosen [34, 35].

Bildframställningens för- och nackdelar

Många bilddiagnostiska metoder har använts för preoperativ stadiindelning av pankreascancer. Bäst utvärderade är idag datortomografi, ultraljud och angiografi, i viss mån även magnetisk resonans (MR). Dessa metoder har gemensamt att den diagnostiska säkerheten är stor när det gäller att förutspå inextirpabilitet, men betydligt sämre när det gäller att förutsäga möjlighet till radikalt syftande operation [36].

Datortomografi och ultraljud kan tämligen säkert påvisa tumörmetastaser över 0,5 centimeters storlek. Därtill kan de också ofta ange om det finns intakta plan mellan primärtumör och omgivande organ, t ex kärl. Arteriografi och arteriografi används för bedömning av kärlpåverkan, men jämförelse mellan angiografi och datortomografi har visat att båda metoderna ger väsentli-

gen likvärdig information [37-39], varför flertalet kliniker i Sverige har slutat att använda angiografi för stadiindelning.

MR har ännu inte klart visats vara överlägsen datortomografi för stadiindelning [40], men ny teknik – t ex utnyttjande av korta MR-sekvenser, MR-angiografi och nya kontrastmedel – har förbättrat, och kommer med all sannolikhet att ytterligare förbättra, resultaten. PET-scanning är också ett intressant tillskott, men har ännu inte visats vara av prognostiskt värde.

Endoskopiskt ultraljud har rapporterats användbart vid stadiindelning av pankreascancer (utom vid cancer i cauda pancreatis), särskilt med hänsyn till kärlpåverkan och lymfkörtelmetastasering [41]. Laparoskopiskt ultraljud använder sig också av mätinstrumensens närhet till det undersökta området och kan påvisa metastaser som inte kan ses med perkutant ultraljud [42].

Ännu en metod, som prövats bl a i Lund, för lokal stadiindelning, är intravaskulärt ultraljud av portådern [43, 44]. Metoden har visats ge en mycket detaljrik anatomisk bild av vena portaes vägg och dess närmaste omgivning, där eventuell överväxt är av avgörande betydelse för reseabiliteten och därmed prognosen. Tekniken utvärderas för närvarande kliniskt.

Konklusion

Histopatologi med specialfärgning, bildframställande tekniker, molekylärbiologiska metoder och mätning av serumfaktorer håller tillsammans på att gå förbi den traditionella TNM-klassifikationen och likartade klassificeringssystem för prognostisering vid cancer. Detta är fallet vid exokrin pankreascancer men gäller sannolikt även för flertalet av de andra solida cancer-tumörerna.

Det är dags att se över vilka klassificeringsgrunder som skall användas i framtiden. Då måste vi också vara öppna för att fler faktorer än bara histopatologi kan bidra.

Referenser

- Hermanek P, Sobin LH, eds. UICC fourth fully revised TNM classification of malignant tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
- Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958; 12: 309-20.
- Ilse I, Axelson J, Al-Sharaf K, Andrén-Sandberg Å. Surgery of periampullary cancer. *Digestive Surgery* 1994; 11: 402-7.
- Axelsson J, Andrén-Sandberg Å, Ilse I. Mucin-secreting pancreatic cancer. A review of

diagnostic and therapeutic strategies. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 465-8.

- Andrén-Sandberg Å. Demographics of exocrine pancreatic cancer with special reference to age, sex, and time trends. *Int J Pancreatol* 1993; 16: 214-6.
- Westerdahl J, Andrén-Sandberg Å, Ilse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer – local or hepatic? *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 384-7.
- Japan Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma. First English edition. Tokyo: Kanehara & Co, 1996.
- Johansson B, Bardi G, Heim S, Mandahl N, Mertens F, Bak-Jensen E et al. Nonrandom chromosomal rearrangements in pancreatic carcinomas. *Cancer* 1992; 69: 1674-81.
- Johansson B, Bardi G, Pandis N, Gurunova L, Bäckman PL, Mandahl N et al. Karyotypic pattern of pancreatic adenocarcinomas correlates with survival and tumour grade. *Int J Cancer* 1994; 58: 8-13.
- Weyrer K, Feichtinger H, Haun M, Weiss G, Öfner D, Weger AR et al. p53, *Ki-ras*, and DNA ploidy in human pancreatic ductal adenocarcinomas. *Lab Invest* 1996; 74: 279-89.
- Rugge M, Sonego F, Sessa F, Leandro G, Capella C, Sperti C et al. Nuclear DNA content and pathology in radically treated pancreatic carcinoma. The prognostic significance of DNA ploidy, histology and nuclear grade. *Cancer* 1996; 77: 459-66.
- Hruban RH, van Mansfeld ADM, Offerhaus GJA, van Weering DHJ, Allison DC, Goodman SN et al. *K-ras* oncogen activation in adenocarcinoma of the human pancreas. *Am J Pathol* 1993; 143: 545-54.
- Sarpa A, Capelli P, Mukai K, Zamboni G, Oda T, Iacono C et al. Pancreatic adenocarcinomas frequently show p53 gene mutations. *Am J Pathol* 1993; 142: 1534-43.
- Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-3.
- Lemoine NR, Hughes CM, Barton CM, Poulson R, Jeffery RE, Klöppel G et al. The epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer. *J Pathol* 1992; 166: 7-12.
- Pålsson B, Andrén-Sandberg Å, Masson P. Plasma concentration of CA-50 in relation to tumor burden in exocrine pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1279-82.
- Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. Prognostic significance of serum CA 242 in pancreatic cancer. A comparison with CA 19-9. *Anticancer Res* 1985; 15: 2181-6.
- Freney PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 1993; 165: 600-6.
- Vellet AD, Romano W, Bach DB, Passi RB, Taves CH, Munch PL. Adenocarcinoma of the pancreatic ducts: comparative evaluation with CT and MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1992; 183: 87-95.
- Hannesson PH, Stridbeck H, Lundstedt C, Andrén-Sandberg Å, Ilse I. Intravascular ultrasound of the portal vein – normal anatomy. *Acta Radiol* 1995; 36: 388-92.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från Åke Andrén-Sandberg, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund.