

Ingemar Ihse, professor, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Johan Permert, docent, kirurgiska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus

Samtliga författare, se slutet av artikeln

Riktlinjer för handläggning av patienter med pankreascancer

II Trots att nya och bättre diagnostiska metoder har utvecklats har fortfarande de flesta patienter med pankreascancer framskriden sjukdom när diagnosen ställs. Detta beror till stor del på frånvaro av symtom i de tidiga stadierna och på att de, när de väl uppträder, initialt är så diffusa och okarakteristiska att de inte för patienten till läkare. Endast ca 15 procent kommer att kunna erbjudas kurativt syftande behandling medan majoriteten är hänvisad till palliativa interventioner och vård.

På senare år har flera nya metoder för diagnostik och behandling introducerats. För att erbjuda patienterna bästa möjliga vård finns anledning att eftersträva så enhetlig handläggning som möjligt.

Detta var anledningen till att en grupp kirurger, endoskopister, patologer, onkologer och röntgendiagnostiker träffades i Ystad i mars 2001 för att lägga grunden till nationella riktlinjer för handläggning av patienter med pankreascancer. Som externa resurspersoner deltog professorerna Hugo Obertop, kirurg från Amsterdam, och Günter Klöppel, patolog från Kiel.

Rapporten från detta konsensusmöte, som arrangerades på uppdrag av Svensk förening för övre abdominell kirurgi och med stöd från Cancerfonden, har remissbehandlats av Svensk förening för patologi, Svensk förening för radiologi och Svensk gastroenterologisk förening. Dessutom har den granskats av de nordiska experterna Flemming Burcharth, Danmark, Odd Søreide, Norge, och Kaj Haglund, Finland.

Referenserna och underlaget för de överväganden och rekommendationer som görs nedan har graderats på sätt som beskrivs i Fakta 1. Vi har valt att göra en sammanvägning för varje avsnitt som grund för bedömning av rekommendationernas beviskraft.

Rapporten fokuserar adenokarcinom, som är den vanligaste cancerformen i pankreas. Riktlinjerna är emellertid också i flera avseenden tillämpbara på periampullära tumörer utgånga från ductus choledochus, ampulla/papilla Vateri och duodenum.

II Epidemiologi

I västvärlden sågs en ökning av antalet nya fall av pankreascancer fram till 1970-talet, varefter en stabilisering inträffade i vårt land under de följande 20 åren följt av en minskning un-

SAMMANFATTAT

Transabdominellt ultraljud är förstahandsundersökning vid misstänkt pankreascancer, följt av spiral-DT eller MR för mer definitiv diagnos. Tumörmarkörer har ingen plats i rutindiagnostiken. Spiral-DT är basen i resektabilitetsbedömningen.

Resektion av tumören är en förutsättning för bot. Ett samband har påvisats mellan antalet resektioner som görs vid ett sjukhus årligen och postoperativ mortalitet.

Långtidsöverlevnaden efter resektion är oförändrat kort medan postoperativ mortalitet minskat dramatiskt vid enheter som rapporterat sina resultat.

Adjuvant behandling efter resektion bör endast ges inom ramen för kliniska studier. Det palliativa omhändertagandet har förbättrats främst genom utveckling inom endoskopi, interventionell radiologi, smärt- och nutritionsbehandling.

Palliativ cytostatikabehandling bör endast ges selektivt utanför kliniska studier. Radioterapi har ingen dokumenterad effekt på överlevnaden vid icke-resektabel pankreascancer.

Internationellt rekommenderas speciella behandlingsteam för pankreascancer med tillräckliga upptagningsområden (2–4 miljoner invånare).

der 1990-talet. 1998 var den åldersstandardiserade inciden- sen för första gången lägre än 10 per 100 000 invånare och är för båda könen, och den tidigare skillnaden mellan män och kvinnor är på väg att suddas ut (Figur 1).

Rökning, med en 2–4 gånger ökad risk, är den predisponerande faktor vars betydelse är bäst underbyggd. Vart fjärde fall anses vara relaterat till tobaksrökning. Huruvida diabetes och kronisk pankreatit ökar risken är fortfarande oklart. Dock medför den sällsynta familjära formen av pankreatit mellan

II Fakta 1

Gradering av rekommendationerna

Övervägandena vilar på:

Ia. Meta-analys av randomiserade, kontrollerade studier.

Ib. Randomiserad, kontrollerad studie.

IIa. Vägjord kontrollerad studie utan randomisering.

IIb. Annan typ av vägjord kvasiexperimentell studie.

III. Vägjordade icke-experimentella deskriptiva studier, t ex jämförande studier, korrelationsstudier och fallbeskrivningar.

IV. Expertkommittéutlåtanden eller uppfattningar framförda av respekterade auktoriteter.

Gradering

Grad A: Ia, Ib

Grad B: IIa, IIb, III

Grad C: IV

40 och 150 gånger ökad risk för cancerutveckling, som för övrigt inte påverkas av rökning.

Färska undersökningar kan tala för att arvetära faktorer spelar en roll i 5–10 procent av alla fall. En patient med pankreascancer har första gradens släktingar med sjukdomen i 7,8 procent av fallen jämfört med 0,6 procent hos kontroller, en 13-faldig ökning.

Screening har hittills inte ansetts meningsfull på grund av sjukdomens låga incidens, avsaknaden av specifika screeningmetoder och definierade riskgrupper. Det är möjligt att ökade kunskaper om betydelsen av arvetära faktorer och förfinade metoder, t ex mätning av K-rasmutationer eller telomerasaktivitet i pankreassaft och duodenalaspirat eller endoskopiskt ultraljud (EUS), kommer att göra selekterade screeningprogram motiverade framöver.

Sammanfattningsvis har en minskning av pankreascancerincidensen noterats i Sverige under den senaste 10-årsperioden. Rökning är den enda riskfaktor som är någorlunda väl underbyggd. Alltmer talar för att arvetära faktorer kan ha betydelse för uppkomsten av sjukdomen [1] (Grad B, se Fakta 1).

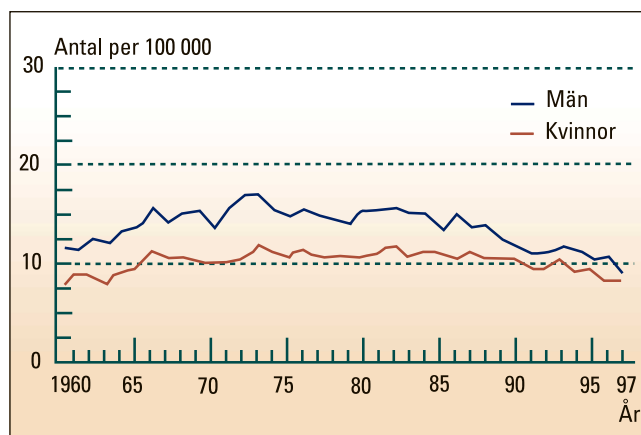
II Diagnostik

Symtom och laborietest

Misstanke om pankreascancer bör uppstå hos patienter med klåda, ikterus, övre buksmärtor med utstrålning till ryggen, anorexi, ökad mättnadskänsla och/eller viktförlust. Tyst ikterus är det vanligaste debutsymtom (50 procent) hos patienter med resektabla tumörer medan smärta är vanligast (80 procent) vid avancerad sjukdom. Akut pankreatit bör i avsaknad av vanliga etiologiska faktorer leda tanken till diagnosen pankreascancer. Diabetes kan vara första tecknet på sjukdomen.

Det finns inga specifika laborietest för diagnosen pankreascancer. Begynnande gallstas, som orsak till klåda, kan avläsas i leverstatus innan ikterus är kliniskt uppenbar. Förhöjt S-ALP brukar ses först. Av alla immunologiska tumörmarkörer som lanserats har ingen, inte ens CA 19-9 som anses vara bäst, tillräcklig sensitivitet eller specificitet för att användas rutinmässigt.

Sammanfattningsvis finns inga kända tidigsymtom vid pankreascancer. När symtomen uppträder är sjukdomen oftast framskriden. Tyst ikterus är det vanligaste debutsymtom



Figur 1. Incidensen av pankreascancer i Sverige (Cancer incidence in Sweden 1999).

met vid potentiellt botbar cancer. Tumörmarkörer har ingen plats i rutindiagnostiken (Grad B).

Bilddiagnostik

Valet av bilddiagnostisk metod är beroende på lokala resurser, erfarenhet och kompetens. Transabdominellt ultraljud (US) är förstahandsmetod på de flesta ställen. Den kan påvisa gallsten som möjlig orsak till ikterus, ange nivån på en gallvägsstenos, demonstrera tumör i pankreas, metastaser i lever och förstörade lymfkörtlar. Sensitiviteten för att påvisa tumör i pankreas har i olika studier legat mellan 70 och 90 procent. En nackdel med US är att den i viss mån är patient- och undersökarberoende.

Datortomografi (DT) har, om den utförs som tvåfas spiral-DT, större diagnostisk sensitivitet (90–97 procent) än både US (70–90 procent) och konventionell DT (70–80 procent). Den görs i tunna snitt och med bildtagning såväl utan som med intravenös kontrast och i både artär- och portafas. Spiral-DT är relativt patientberoende och har hög spatiell upplösning. Även om undersökningen ibland behövs för regelrätt diagnostik är dess främsta plats i bedömningen av en tumörs resektabilitet. Under senare år har sk multislut-DT introducerats, med vilken extremt tunna snitt och mycket kortare undersökningstid kan uppnås. Detta innebär ytterligare förbättring av både diagnostik och resektabilitetsbedömning.

Även magnetisk resonans(MR)-tekniken utvecklas snabbt, och den diagnostiska sensitiviteten anges i olika studier till strax över 90 procent, vilket är likvärdigt med spiral-DT. MR-undersökningen är något dyrare, och metoden är mindre tillgänglig i landet än DT. Med sk ultrasnabb MR fås ännu bättre upplösning och kortare undersökningstid, varför det diagnostiska värdet av undersökningen kan förväntas öka.

Magnetisk resonanskolangiopankreatikografi (MRCP) har visats ha en något större sensitivitet för pankreascancer än endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) och kommer på sikt att kunna ersätta den senare i diagnostiken. Eftersom US och spiral-DT fångar upp majoriteten av de symtomatiska tumörerna i pankreas har ERCP och MRCP dock i detta avseende begränsad betydelse. MRCP kan utföras som ett komplement till vanlig MR-undersökning utan tillägg av kontrast, vilket kan reservera ERCP för fall där gallvägsdränage är indicerad.

EUS är sannolikt den bästa metoden för lokal diagnostik, med en sensitivitet kring 90 procent, och kan vara bättre än andra vid små tumörer. Den är emellertid tillgänglig endast på

ett par ställen i Sverige, och inlärningskurvan är mycket lång. Ingen av de ovannämnda teknikerna kan med tillräcklig säkerhet skilja cancer från kronisk pankreatit. Visst hopp har i detta sammanhang ställts till utvecklingen av positronemissionstomografi (PET). Undersökningen måste emellertid utvärderas ytterligare, och den är dessutom dyr och har liten tillgänglighet.

Perkutan transhepatisk kolangiografi (PTC) och angiografi har inte längre någon plats i diagnostiken av pankreascancer. De kan ersättas av US, DT och MR. Numera fås en god kartläggning av kärlen med både MR och DT utförda med tunna snitt och tredimensionell teknik.

Sammanfattningsvis [2] är US förstahandsundersökning vid misstänkt pankreascancer, följd av DT eller MR för definitiv diagnostik. För närvarande är tvåfas-DT den mest etablerade undersökningen, men den kan komma att ersättas av MR i kombination med MRCP enligt ett s k all-in-one-protokoll. En snabb teknisk utveckling sker inom hela bildiagnostiken inkluderande US, DT och MR men också EUS och PET. Fastställande av utredningsgång måste ske med hänsyn till lokala förutsättningar avseende utrustning och kompetens samt i samråd mellan diagnostiker och kirurg (Grad B).

Preoperativ mikroskopisk diagnos

Perkutan finnålspunktion för cytologi och mellannålsbiopsi för histologi har nästan 100 procents säkerhet om undersökningen visar cancer. Däremot är andelen falskt negativa resultat 25–30 procent. Eftersom resultatet endast obetydligt påverkar beslutet att göra laparotomi eller inte och då perkutan biopsi innebär en viss risk för implantationsmetastaser har undersökningen förlorat i betydelse. Den rekommenderas idag endast i fall där laparotomi inte är aktuell och i synnerhet om palliativ kemoterapi/radioterapi kan övervägas.

Om tumörgenombrott till duodenum föreligger tas biopsi vid endoskopi.

Sammanfattningsvis rekommenderas perkutan biopsi endast i fall där laparotomi inte görs. Om tumörspecifik palliativ behandling planeras skall verifikation av diagnosen alltid göras (Grad B).

Diagnostisk laparotomi

Med den förbättrade bildiagnostiken är laparotomi endast i avsikt att ställa eller förkasta diagnosen pankreascancer numera ytterst sällan indicerad. I fall där den preoperativa utredningen visat att tumören inte är resektabel och där kemoterapi och/eller radioterapi övervägs blir laparotomi någon gång aktuell för att konfirmera diagnosen, om perkutan biopsi icke är konklusiv trots upprepade försök.

II Resektabilitetsbedömning

En pankreascancer anses vara resektabel om den inte växer över på v porta, v mesenterica superior, v lienalis, a mesenterica superior, a hepatica, aorta eller v cava. Makroskopisk inväxt i ductus choledochus eller duodenum utgör inget hinder för resektion, så är fallet däremot om tumören griper över på retroperitoneum, kolon, ventrikel eller mesokolon transversum. Förkomst av fjärrmetastaser och regionala lymfkörtelmetastaser utesluter resektion.

Detta gäller dock inte om körtelmetastaserna är pankreasnära och kan avlägsnas med huvudpreparatet vid resektion. Färska rapporter antyder att förekomst av mikrometastaser i benmärg kan ha prognostisk betydelse. Fynden behöver dock konfirmeras i flera och större studier.

I de fall där den initiala US eller lungröntgen inte visar tecken på att tumören är icke-resektabel bör utredningen gå

vidare med spiral-DT om patientens tillstånd i övrigt inte utesluter ett större kirurgiskt ingrepp. Flera studier har på senare tid visat att hög ålder i sig inte är en kontraindikation för resektion.

Spiral-DT har ett positivt prediktivt värde för icke-resektabilitet över 90 procent. Metoden har fortfarande svårigheter att påvisa små ytliga levermetastaser och peritonealmetastaser. Multislice-DT tillåter tämligen lätt tredimensionella rekonstruktioner som ger en god uppfattning om tumörens exakta lokalisering och relation till kärlen.

MR har för bedömning av en pankreascancers resektabilitet inga dokumenterade fördelar framför spiral-DT. Det är möjligt att den s k all-in-one-metoden, där MR kombineras med MRCP och MR-angio, kommer att öka teknikens värde. Liksom DT kan MR användas för tredimensionell bildframställning.

EUS har lika stor tillförlitlighet som spiral-DT i vad gäller att beskriva lokal utbredning och lymfkörtelstatus. Den kan också förenas med finnålspunktion för cytologisk diagnostik. Som vid perkutan finnåls- eller mellannålsbiopsi är emellertid punktionen endast indicerad om tumören bedöms som icke-resektabel.

Entusiasmen för »staging«-laparoskopi med och utan ultraljud har minskat som en följd av utvecklingen och förbättringen av DT och MR. Endast i 4–13 procent av fallen fås enligt nyare undersökningar information om spridd tumörsjukdom som inte tidigare var påvisad. Laparoskopi har fortfarande ett värde vid cancer i corpus/cauda pancreatis men bör i övrigt endast göras på speciella indikationer, t ex för att få mikroskopisk konfirmation av diagnosen inför palliativ kemo-/radioterapi där sådan inte uppnåtts genom perkutan punktion.

Efter utvecklingen av kontrast-DT och MR-angio har angiografen, liksom i den regelrätta diagnostiken, förlorat sin plats också i resektabilitetsbedömningen.

Med utgångspunkt i resektabilitetsbedömningen rekommenderas att TNM-stadium (UICCs klassifikation från 1997) dokumenteras för de patienter som inte genomgår operation.

Sammanfattningsvis [3, 4] (Figur 2) är spiral-DT basen i resektabilitetsbedömningen av cancer i pankreas. MR har inga fördelar framför DT. Laparoskopi med och utan ultraljud har minskat i betydelse med förfiningen av DT. Dock har metoden ett värde vid corpus-/caudacancer. Lungröntgen ingår i den preoperativa utredningen (Grad B).

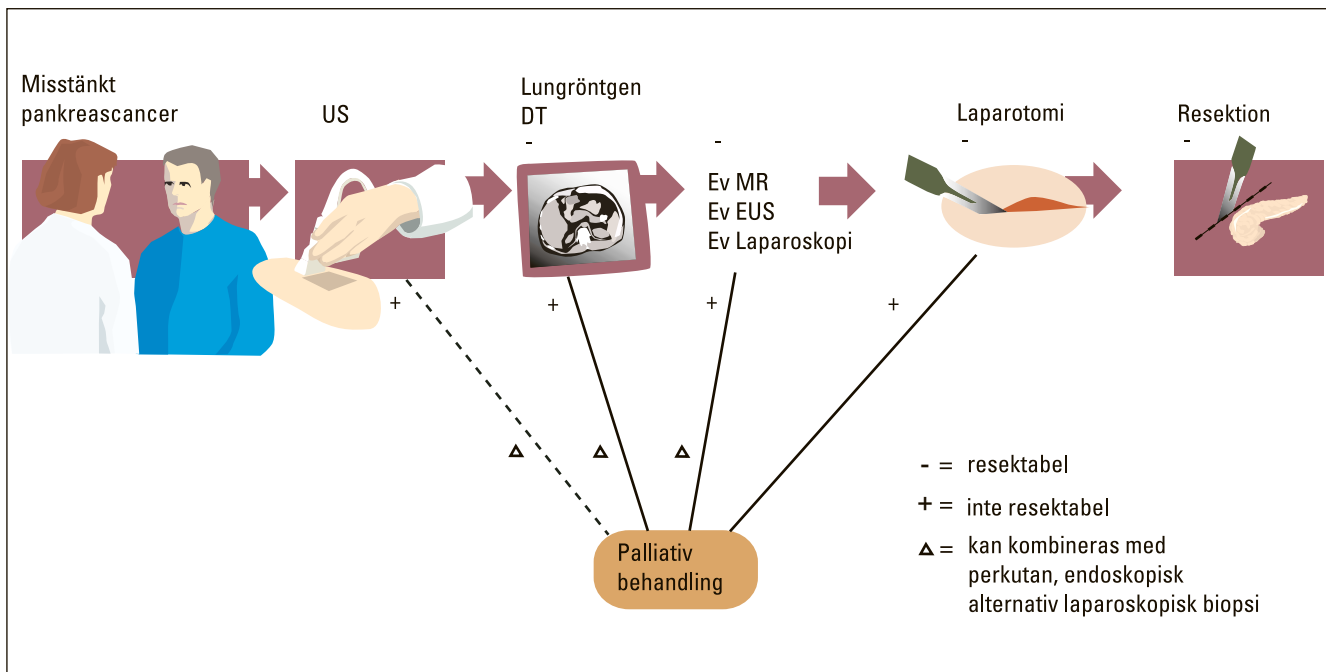
II Preoperativ handläggning

Även om de flesta patienter med pankreascancer har förlorat vikt är deras nutritionsstatus i regel tillräckligt gott för att de på ett säkert sätt skall kunna genomgå ett större kirurgiskt ingrepp.

Endast svårt malnutrierade patienter (albumin <20g/l, viktförlust >10 kg) bör erbjudas preoperativ total parenteral nutrition (TPN). Om operationen senareläggs med flera veckor bör även patienter med mindre påtaglig malnutrition (albumin <30 g/l, viktförlust <10 kg) ges näringstillskott.

Rutinmässigt preoperativt gallvägsdränage har i upprepade studier inte visats medföra någon minskning i postoperativ mortalitet eller morbiditet. Om operation är fördröjd flera veckor och om tecken på kolangit föreligger rekommenderas dock dränage, som lämpligast görs endoskopiskt. I fall där pankreatikoduodenektomi kan bli aktuell skall inte metallstentar användas.

Sammanfattningsvis ges preoperativt nutritionsstöd endast till patienter med svår malnutrition. Flertalet patienter behöver inget extra näringstillskott. Preoperativt gallvägsdränage rekommenderas inte längre som rutin [5]. Om operation drö-



Figur 2. Utredningsgång vid misstänkt pankreascancer. US = transabdominellt ultraljud, DT = datortomografi, MR = magnetisk resonansteknik, EUS = endoskopiskt ultraljud.

jer flera veckor eller om tecken på kolangit finns anläggs galldränage, lämpligen som endoskopisk plaststent (Grad C).

II Kurativt syftande behandling

Kirurgi

Om tumören bedöms resectabel vid den preoperativa utredningen och patientens allmäntillstånd tillåter ett omfattande kirurgiskt ingrepp görs laparotomi. Denna inleds med en systematisk exploration av buken i avsikt att utesluta lever- och peritonealmetastaser, regionala lymfkörtelmetastaser och övrig växt på näraliggande kärl och vävnader. Trots utfallet av den preoperativa resectabilitetsbedömningen finner man då att kurativt syftande resection inte är möjlig i 10–40 procent av fallen. Övriga patienter opereras med pankreatikoduodenektomi vid cancer i caput och vänstersidig pankreasresection vid cancer i corpus/cauda.

Om operatören har tillräcklig erfarenhet av pankreaskirurgi och bedömer att cancermisstanken är uppenbar görs resection utan ytterligare mikroskopisk diagnostik eftersom resultatet av en sådan inte är avgörande. Vid den slutgiltiga patologiskt-anatomiska undersökningen finner man med denna strategi att cancer föreligger i mer än 90 procent av fallen. Övriga har kronisk pankreatit som förklaring till symtomen, vilket är en accepterad indikation för pankreasresection.

Pankreatikoduodenektomi görs som standard, radikal eller utvidgad radikal operation. Skillnaden mellan de tre operationerna ligger i graden av lymfkörteldissektion. Mer omfattande operationer har emellertid inte visats förlänga överlevnaden, varför rutinmetoden fortfarande är standardoperation enligt Whipple, som kan göras med eller utan bevarande av pylorus. Bakgrunden till att spara ventrikeln och pylorus var att den postoperativa nutritionssituationen härigenom skulle förbättras. Flera prospektiva randomiserade studier har dock inte kunnat ge ett entydigt stöd för denna tanke.

Från centrum med erfarenhet av pankreatikoduodenektomi har de senaste 10–15 åren rapporterats en dramatisk minskning av sjukhusmortaliteten efter operationen till under 3 procent. Detta gäller också för morbiditeten, om än i

mindre utsträckning (<45 procent). Den sanna femårsöverlevnaden vid pankreascancer ligger dock kvar kring 0–15 procent även om förväntad (actuarial) femårsöverlevnad i flera studier varit mellan 20 och 30 procent på senare år. Periampullära cancer utgångna från papilla Vateri, ductus choledochus och duodenum har klart längre överlevnad efter operation.

Resection av cancer i corpus och cauda pancreatis kan, när sådan är möjlig, göras med låg postoperativ mortalitet och morbiditet. Långtidsöverlevnad är dock sällsynt.

Kirurgiskt avlägsnande är en förutsättning för bot. Bäst överlevnad finns om operationen är mikroskopiskt radikal, s k RO-resection. För att sådan skall uppnås krävs erfarenhet och kunnande hos kirurgen då det gäller att inte bara genomföra en adekvat canceroperation utan även att selektera rätt patient för ingreppet. Dessutom är på pankreasområdet erfarna kringresurser i diagnostisk radiologi, patologi, anestesi/intensivvård och postoperativ omvårdnad av betydelse. Studier från Europa, Kanada och USA har visat att sjukhus där fler pankreatikoduodenektomier görs har lägre sjukhusmortalitet än ställen där endast enstaka resectioner görs årligen. De centra som rapporterar de bästa resultaten gör mer än 50 sådana operationer per år. För acceptabelt postoperativt förlopp och möjlighet till fortlöpande kvalitetsvärdering har en gräns vid 20 operationer per klinik och år föreslagits.

Baserat på fynd vid operation och efterföljande patologisk-anatomisk undersökning dokumenteras tumörens stadium i enlighet med TNM-klassifikationen (UICC 1997). Vid undersökningen av operationspreparatet skall tumörstorlek, antal positiva/undersökta lymfkörtlar och tumörväxt i resectionsränder mot pankreas och retroperitoneum alltid anges.

Sammanfattningsvis [7, 8] är resection av cancer i bukspottkörteln indicerad i avsaknad av fjärrmetastaser, regionala lymfkörtelmetastaser och tumörinväxt i de stora kärlen och/eller kring liggande vävnader. Vid caput cancer görs standardoperation enligt Whipple, och vänstersidig resection väljs i de fall cancer i corpus/cauda är resectabel. En Whipple-operation kan göras antingen med eller utan bevarande av pylorus/ventrikel. Ett samband har påvisats mellan

»hospital volume« och postoperativt förlopp. För tillfredsställande tidiga resultat anses att mer än 20 pankreatikoduodenektomier behöver göras per år och klinik (Grad B).

Adjuvant behandling

I en prospektiv randomiserad europeisk studie, ESPAC-1, som nyligen avslutats och som baseras på 541 patienter fann man en statistiskt säkerställd förlängd överlevnad på några månader efter adjuvant kemoterapi (5-FU och leukovorin). Studiedesignen var dock komplicerad och försvårar tolkningen av resultaten. Övriga randomiserade studier innehåller få patienter. I de flesta finner man en tendens till förbättrad överlevnad, men effekten är även här blygsam. En ny europeisk trearmad studie (ESPAC-3) har startat där 5-FU-leukovorin, gemcitabin och obehandlade kontroller jämförs. Vår bedömning är att vi i Sverige bör delta i denna studie och att adjuvant kemoterapi utanför detta protokoll inte är indicerad.

I en tidigare mindre, prospektiv randomiserad europeisk studie och i ESPAC-1 hade adjuvant kemoradioterapi eller radioterapi ingen effekt på långtidsöverlevnaden. Detta står i kontrast mot en ofta citerad äldre amerikansk multicenterstudie, där en begränsad överlevnadsvinst sågs efter adjuvant radioterapi + 5-FU. Dock rörde det sig bara om enstaka månader, och patientantalet var litet.

Intraoperativa strålbehandlingsmöjligheter finns tillgängliga på tre sjukhus i Sverige. Detta är inte någon etablerad adjuvant rutinbehandling, men internationella, randomiserade, kontrollerade studier med svenskt deltagande är angelägna och bör snarast komma till stånd.

Sammanfattningsvis [9, 10] finns ingen etablerad metod för adjuvant behandling efter pankreatikoduodenektomi för pankreascancer, varför sådan endast bör ges inom ramen för kliniska studier. Vi rekommenderar att svenska centrum deltar i ESPAC-3-studien, som jämför kemoterapi med obehandlade kontroller (Grad A).

II Palliativ behandling Ikterus

Efter galldränage hos patienter med ikterus och icke-resektabel cancer normaliseras S-bilirubin i 90 procent samtidigt som välbefinnandet ökar påtagligt. Kirurgisk bypass görs i fall som opereras i avsikt att resecceras men där tumören under operation befins vara icke-resektabel. Anastomosen bör anläggas minst 2 cm proximalt om strikturen och kan göras som hepaticojejunostomi.

Patienter som inte planeras för laparotomi behandlas endoskopiskt eller med interventionell radiologi beroende på lokala förutsättningar. Självexpanderande metallstentar är att föredra framför plaststentar på grund av att de står öppna längre och medför mindre risk för kolangit.

Fyra prospektiva randomiserade studier har visat att kirurgi och stentbehandling är lika effektiva för att eliminera ikterus (80–100 procent). Efter kirurgisk bypass ses dock fler tidiga komplikationer, och den postoperativa vårdtiden är längre än efter endoskopisk stentläggning. Dessa skillnader suddas dock ut med tiden, eftersom recidiverande ikterus, sjukhuskrävande kolangit och behov av stentbyte är vanliga vid den endoskopiska metoden. Hos patienter som laparotomeras är kirurgisk avlastning att föredra om längre överlevnad (>6 månader) förväntas medan endoskopiskt stentdränage kan övervägas i fall där patienten bedöms leva kortare tid än sex månader.

Perkutant transhepatiskt gallvägsdränage har alltmer ersatts av den endoskopiska metoden. En prospektiv, randomiserad studie visade sämre gallvägsavlastning, högre 30-dagarsmortalitet och morbiditet och längre vårdtid efter perku-

tant än efter endoskopiskt dränage. En definitiv indikation för perkutant dränage är hos patienter som är i behov av avlastning, där endoskopi misslyckats och kirurgi av olika skäl inte anses motiverat.

Sammanfattningsvis [11–13] medför gallvägsdränage hos patienter med obstruktiv ikterus på grund av pankreas- eller annan periampullär cancer markant klinisk förbättring och är indicerad i alla fall utom de som redan är i finalt skede. Kirurgisk bypass har bättre långtidsresultat och bör användas när överlevnad mer än sex månader förväntas. Endoskopisk gallvägsstent har färre tidiga komplikationer och kräver i sig inte inläggning på sjukhus. Metoden rekommenderas främst vid förväntad kort överlevnad (<6 månader). Perkutant transhepatiskt anlagt dränage är numera sällan indicerat vid periampullär cancer på ställen där endoskopisk expertis finns (Grad A).

Duodenal obstruktion

Mekaniskt hinder i duodenum uppstår endast i 10 procent av icke-resektabel pankreascancer men är ungefär dubbelt så vanligt vid ampullär cancer. Gastroenterostomi (GE) är indicerad vid symptom, dvs nutritionssvårigheter, illamående och kräkning, förutsatt att ventrikeldränging eller gastroduodenoskopi påvisar ett hinder. Det funktionella resultatet är då oftast tillfredsställande.

Värdet av profylaktisk GE är däremot omtvistat. Äldre studier visade inte bara motsägelsefulla funktionella resultat utan också hög postoperativ mortalitet och morbiditet. Liksom efter radikalt syftande kirurgi har emellertid en påtaglig förbättring av de tidiga kirurgiska resultaten rapporterats också efter palliativa operationer. En prospektiv, randomiserad studie har dessutom nyligen visat att 19 procent av patienter utan profylaktisk GE drabbades av retentionsbesvär, men inte något av fallen som behandlats profylaktiskt. Den postoperativa mortaliteten och morbiditeten var lika i båda grupperna, 0 procent respektive 33 procent. På alla patienter gjordes en bilioenterisk anastomos.

Vi rekommenderar att profylaktisk GE övervägs i de fall som exploreras men som befins vara icke-resektabla. Detta gäller särskilt om längre överlevnad (>6 månader) kan förväntas. Däremot bör patienter vars ikterus behandlats endoskopiskt inte opereras enbart för att anlägga profylaktisk GE.

Endoskopiskt placerade expanderbara metallstentar har utvecklats även för duodenalstenoser, och lovande resultat har rapporterats liksom för laparoskopisk GE. Metoderna är dock ännu inte färdiga för kliniskt rutinbruk.

Sammanfattningsvis [14] bör symptomatiska patienter med röntgenologiskt eller endoskopiskt verifierad duodenalstenos opereras med gastroenterostomi. En positiv attityd till profylaktisk GE rekommenderas, liksom till kirurgisk gallvägs-shunt, hos patienter som exploreras med tanke på radikaloperation men där cancern visar sig vara icke-resektabel. Indikationerna för profylaktisk GE är liksom för kirurgisk gallvägsanastomos särskilt starka om längre överlevnad kan förväntas. Asymtomatiska patienter bör inte opereras enbart för att få en gastroenterostomi (Grad A).

Nutrition

Mellan 30 och 50 procent av patienterna med icke-resektabel pankreascancer lider av dålig matlust, illamående och/eller kräkning. Endast en mindre del av dem har, som nämnts, duodenalstenos som orsak till symtomen, och hos dessa är i regel GE av värde. Hos de övriga föreligger en motorikrubbing med försenad ventrikeltömning, möjligen betingad av tumörintfiltration av nervplexa. Tillståndet är svårbehandlat, även om prokinetiska farmaka ibland hjälper.

Annons

Annons

Annons

Annons

Vid caputcancer med obstruktion av pankreasgången föreligger exokrin pankreasinsufficiens och malabsorption, vilket bidrar till viktminskningen. I sådana fall är enzymsubstitution befogad. Det är angeläget att patienterna har tillräcklig energimängd i sin kost. De bör därför träffa dietist för rådgivning, särskilt om diabetes tillstöter, och de bör uppmuntras att inta näringstillskott regelbundet.

Effektiv smärtbehandling är viktig också för att förbättra matlust och födointag.

Smärta och depression

Smärta finns hos 80–85 procent av fallen med icke-resektabel pankreascancer och är det symtom som vanligen plågar patienten mest och som har en utpräglad negativ inverkan på livskvaliteten. Det finns studier som visar att icke adekvat behandlad smärta förkortar överlevnaden. En framgångsrik smärtlindring är därför mycket viktig vid behandling av dessa patienter.

Perifert verkande analgetika är ibland tillräckligt initialt, men oftast krävs centralt verkande farmaka av morfintyp redan när diagnosen ställs. Behandlingsstrategin är att patienten ständigt skall vara smärtfri, och därför ges preparaten regelbundet och på bestämda tider. Peroral terapi ger åtminstone initialt smärtlindring hos de flesta, men ibland krävs parenteral tillförsel. Den kan administreras som intermittenta injektioner eller kontinuerlig infusion av opioider subkutant eller intravenöst. Morfin är standarddrog. Vid svåra smärttillstånd uppnås god effekt av kontinuerlig epidural infusion via infusionspump. Med patientkontrollerad analgetikatillförsel (PCA) uppnås en jämn och adekvat smärtlindring.

Celiakusblockad med 50 procent alkohol, som kan anläggas perkutant eller intraoperativt, ger god smärtkontroll och kan vid behov upprepas perkutant. I två prospektiva randomiserade studier var biverkningar som obstipation, illamående och kräkning mindre vanliga efter perkutan celiakusblockad än efter farmakologisk behandling. I en annan sådan studie sågs gynnsamma effekter på såväl smärta som överlevnad efter intraoperativ celiakusblockad med alkohol jämfört med blockad med koksalt (placebo). Celiakusblockad borde användas som palliativ behandling vid pankreascancer i större utsträckning.

På senare tid har torakoskopisk splanknikektomi introducerats, och resultaten är lovande och komplikationsfrekvensen låg. Tekniken behöver dock utvärderas ytterligare innan den kan rekommenderas för rutinbruk.

Erfarenhetsmässigt har strålbehandling ett smärtstillande värde vid pankreascancer. Denna effekt är dock inte bekräftad i prospektiva studier men har stöd i ett stort antal fallbeskrivningar.

Ett signifikant samband har påvisats mellan ökande smärta och depression. Bland patienter med pankreascancer, som remitterades till specialklinik för operation befanns 38 procent lida av depression. Det är viktigt att upptäcka och behandla depressionen, eftersom detta kan förbättra patientens välbefinnande och berika de sociala aktiviteterna.

Sammanfattningsvis [15, 16] är aktiv smärtbehandling motiverad hos patienter med pankreascancer. Den farmakologiska behandlingen bör vara upplagd så att kontinuerlig smärtkontroll uppnås. Perkutan eller peroperativ celiakusblockad har vissa fördelar framför farmakologisk behandling och bör användas oftare än vad som görs i dag (Grad B).

Kemoterapi

Av sex randomiserade studier mot obehandlad kontrollarm redovisades i tre en signifikant medianöverlevnadsvinst av cytostatisk behandling på tre till nio månader. I en annan randomiserad studie sågs en förlängning av medianöverlevnaden med 1,4 månader om gemcitabin gavs i jämförelse med 5-flu-

orouracil som singelbehandling. I ett par av studierna sågs livskvalitetsvinster hos 20–25 procent av patienterna. Antalet patienter var dock litet i de olika studierna och de redovisade överlevnadsvinsterna begränsade. Eftersom behandlingarna dessutom medför viss risk för biverkningar kan rutinmässig palliativ cytostatikabehandling inte anses vara etablerad vid pankreascancer. Däremot är sådan behandling indicerad i selekterade fall.

Sammanfattningsvis [17–19] är vår rekommendation att palliativ cytostatikabehandling vid pankreascancer endast ges selektivt utanför studier och att svenska sjukhus uppmuntras att delta i sådana kontrollerade kliniska studier som ytterligare kan förbättra resultaten (Grad A).

Radioterapi

Vid inoperabel pankreascancer finns två randomiserade studier, där man i den ena jämfört enbart extern strålbehandling (EBRT) med EBRT plus cytostatika och i den andra cytostatika ensamt mot cytostatika plus EBRT. I båda studierna var överlevnaden signifikant bättre om både EBRT och cytostatika gavs. Några randomiserade studier där strålbehandling testats mot obehandlad arm finns inte. Däremot har fyra fas 2-studier av EBRT i kombination med cytostatika genomförts på patienter med pankreascancer. Medianöverlevnaden angavs till mellan 18 och 24 månader och femårsöverlevnaden till mellan 10 och 15 procent, resultat som är oförklarligt bättre än vad man fann i de två ovannämnda randomiserade studierna eller i flertalet andra okontrollerade studier av palliativ strålbehandling vid pankreascancer. Det bör dock betonas att diagnosen inte var mikroskopiskt verifierad i alla fallen. Det saknas därför vetenskapligt stöd för att EBRT påverkar överlevnaden i positiv riktning. Som nämnts ovan har radioterapi erfarenhetsmässigt smärtstillande effekt och därmed gynnsam inverkan på livskvaliteten.

I en retrospektiv rapport där resultaten av palliativ IORT följt av EBRT analyserades i jämförelse med enbart EBRT fann man ingen skillnad i överlevnad mellan grupperna, men lokal kontroll uppnåddes i 82 procent i IORT-gruppen mot 48 procent om enbart EBRT gavs.

Sammanfattningsvis [20] har radioterapi ingen dokumenterad effekt på överlevnaden vid icke-resektabel pankreascancer vare sig med eller utan tillägg av cytostatika. Däremot medför behandlingen erfarenhetsmässigt smärtlindring (Grad B).

II Möjliga utvecklingslinjer

Förbättrad överlevnad för patienter med pankreascancer sammanhänger med möjligheterna att identifiera personer med risk för att utveckla sjukdomen, möjligheterna att upptäcka cancer i tidigt botbart stadium och möjligheterna att öka kunskaperna om mekanismerna bakom cancerutvecklingen och dess progression, vilket är en förutsättning för att effektiva läkemedel skall kunna tas fram.

Tidig diagnos kommer förhoppningsvis att bli möjlig genom fortsatt förfining av genetiska och andra specifika tumörmarkörer som inriktas mot riskgrupper och genom utveckling av bilddiagnostika som kan påvisa mycket små tumörer och skilja mellan inflammation och cancer. Förutom bestämning av tumörens makroskopiska utbredning finns det anledning att tro att mätning av tumörbiologiska variabler och analyser av tumör-DNA kommer att bli avgörande för strategin när det gäller att operera eller inte och när det gäller adjuvant behandling.

Kirurgisk terapi i form av konventionell pankreatikoduodenektomi har utvecklats så att den postoperativa mortaliteten i erfarna händer närmar sig noll och den postoperativa morbiditeten begränsats. Bot efter pankreatikoduodenektomi

för pankreascancer är fortfarande ytterst ovanlig, med sann femårsöverlevnad i olika serier från 0 till drygt 15 procent. Dessutom har rapporterats att patienter dör i recidiv av sin cancer efter åtta till tio år. Det finns ingen anledning att tro att ytterligare utveckling av den kirurgiska tekniken med mer extensiv eller radikal operation kommer att erbjuda en lösning på detta problem. Det är vår bedömning att pankreatikoduodenektomi kommer att förbli en baskomponent i den framtida behandlingen av pankreascancer. Ingreppet kommer sannolikt att betraktas som en »debulkingprocedur« som behöver kombineras med andra behandlingsalternativ.

För närvarande testas flera olika utvecklingslinjer för behandling av pankreascancer, t ex neoadjuvant (preoperativ) terapi, radiosensibiliserande farmaka för kemoradioterapi av icke-resektabel cancer och nya läkemedel med specifika verkningsmekanismer såsom farnesyltransferashämmare och metalloproteinshämmare eller radioimmunokonjugat, tumörvacciner och ligander (transportörer) för specifikt upptag av cytostatika i tumörvävnad. Därtill kommer försök med angiogeneshämmare och genterapi.

Liksom vid rektalcancer diskuteras neoadjuvant kemoradioterapi vid pankreascancer också i vårt land. Det saknas fortfarande tillfredsställande randomiserade studier som prövat denna hypotes. En sådan bör göras vid svenska centra innan regimen börjar tillämpas generellt. Behandlingen är inte utan egen morbiditet, och det är inte givet att den kommer att visa sig vara framgångsrik.

Under de senaste 10–15 åren har flera förbättringar skett i palliationen av patienter med pankreascancer. Detta gäller såväl smärt- och nutritionsproblem som mera specifika manifestationer av sjukdomen, dvs extrahepatisk gallstas och duodenalförträngning. Fortsatt utveckling pågår inte minst inom de endoskopiska och minimalinvasiva områdena.

Alltmer talar för att ändrad vårdstruktur allmänt sett kan medföra förbättrade behandlingsresultat. National Health Service i England har mot denna bakgrund utarbetat rekommendationer om bl a tydlig remitteringspolicy, specialistbehandlingsteam med tillräckligt upptagningsområde (2–4 miljoner invånare) och om nätverk för koordination och samverkan mellan primärvård, lokala sjukhus och specialistteam. Man trycker särskilt på behovet av dataregister både för kommunikationsutbyte och för uppföljning av behandlingsinsatserna.

Sammanfattningsvis bedrivs utvecklingsarbete enligt flera olika forskningslinjer med sikte på att förbättra den dystra situationen för patienter med duktal pankreascancer. Det är angeläget att alla patienter ingår i behandlingsvärderande studier.

Referenser

1. Efthimiou E, Crnogorac-Jurcevic T, Lemoine NR, Brentnall TA. Inherited predisposition to pancreatic cancer. *Gut* 2001;48:143-7.
2. Freeny P. Pancreatic imaging: New modalities. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:723-46.
3. Diehl S, Lehmann K, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998;206:373-8.
4. Pisters PWT, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 2001;88:325-34.
5. Aly EAH, Johnson CD. Preoperative biliary drainage before resection in obstructive jaundice. *Dig Surg* 2001;18:84-9.
6. Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EAJ, Huijbregtse K, Obertop H, Gouma DJ. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2001;192:726-34.
7. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, et al. Rates of complications and death after pancreatico-

duodenectomy; risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000;232:786-95.

8. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg* 1998;228:508-17.
9. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger HG, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-85.
10. Klinikenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-82.
11. Smith AC, Dowsett JF, Russell RCG, Hatfield ARW, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *The Lancet* 1994;344:1655-60.
12. Speer AG, Cotton PB, Russell RCG, Mason RR, Hatfield ARW, Leung JW, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;11:57-62.
13. van den Bosch RP, van der Schelling GP, Klinkenbijn JH, Mulder P, Blankenstein M, Jeekel J. Guidelines for the application of surgery and endoprosthesis in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann Surg* 1994;219:18-24.
14. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322-8.
15. Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg* 1998;85:199-201.
16. Ihse I, Zoucas E, Gyllstedt E, Lillo-Gil R, Andrén-Sandberg Å. Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy: effects on pancreatic pain and function. *Ann Surg* 1999;230:785-90.
17. Permert J, Hafström LO, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in pancreatic cancer. *Acta Oncol* 2001;40:361-70.
18. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
19. Glimelius B, Hoffmann K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.
20. Palmer K, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter D, Leonard R. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:882-5.

Författare

Ingemar Ihse, professor, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Johan Permert, docent, kirurgiska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus

Roland Andersson, professor, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Anders Borgström, professor, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Sigmund Dawiskiba, överläkare, verksamhetsområde patologi, Universitetssjukhuset, Lund

Lars Krister Enander, överläkare, kirurgiska kliniken, Centralsjukhuset, Karlstad

Bengt Glimelius, professor, onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala och Radiumhemmet, Stockholm

Larsolof Hafström, professor, kirurgiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Ulf Haglund, professor, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Jörgen Larsson, professor, kirurgiska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus

Gert Lindell, docent, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Anne Olmarker, specialistläkare, radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Anette von Rosen, docent, kirurgiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Joar Svanvik, professor, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Jan-Olof Svensson, docent, kirurgiska kliniken, Länsjukhuset, Sundsvall

Anders Thune, docent, kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Karl Göran Tranberg, professor, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

SUMMARY

National guidelines for management of the patient with pancreatic cancer

Ingemar Ihse, Johan Permert, Roland Andersson, Anders Borgström, Sigmund Dawiskiba, Lars Krister Enander, et al

Läkartidningen 2002;99:1676-85

The incidence of pancreatic cancer has fallen during the last ten years in Sweden. Early signs and symptoms of the disease are still undiscovered and when diagnosis is made the disease is incurable in most patients. Transabdominal ultrasonography is the first-line imaging test followed by spiral computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) if required for definite diagnosis. Spiral CT is also the imaging test of choice for assessment of resectability of the tumor. Surgical removal of the tumor is the only chance of cure. Markedly improved hospital mortality after pancreaticoduodenectomy is reported and an association between hospital volume and outcome of the operation has been established. Longterm survival after attempted curative resection continues to be dismal, however. Adjuvant treatment should not be given outside clinical studies. Palliative treatment has improved thanks to progress in the field of endoscopy, interventional radiology and in management of pain and nutrition. Palliative chemotherapy should only be given selectively outside clinical studies. Radiotherapy has no proven effects on survival. Special pancreatic cancer treatment teams with catchment areas of 2-4 million inhabitants are recommended by international authorities.

Correspondence: Ingemar Ihse, Department of Surgery, Universitetssjukhuset, Lund, SE-221 85 Lund, Sweden (ingemar.ihse@kir.lu.se)

Särtryck

Läkartidningen

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 45 kronor

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed.....ex
av "Enligt min erfarenhet"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker