

## **Incidens og ætiologi**

Cancer pancreatis (CP) omfatter en række histologiske undergrupper (tabel 1, side #), hvoraf duktalt karcinom udgør mere end 80 % af alle histologisk verificerede neoplasier i pancreas. Ved CP vil i denne rapport forstås duktalt karcinom. Periampullær cancer defineres som en malign tumor lokaliseret inden for en radius af 1 cm fra papilla Vateri. Tumorerne kan være udgået fra den intrapancreatiske del af ductus choledocus, fra 2. stykke af duodenum, fra selve papillen eller fra den juxtapapillære del af caput pancreatis. Blandt de maligne periampullære tumorer udgør adenokarcinomerne hovedparten og udgår i de fleste tilfælde fra den intestinale mucosa. Den del af de periampullære kancerer, der ikke kan allokeres til anden lokalisation, betragtes som en pancreascancer.

### ***Incidens***

CP er den tredje hyppigste maligne lidelse i gastrointestinalkanalen i den vestlige verden kun overgået af colon-rectum- og ventrikelcancer [1,2]. Antallet af nyrapporterede tilfælde har været stigende gennem det meste af det 20. århundrede, men har stabiliseret sig gennem 1980-erne, og i visse lande er der ligefrem set et fald i incidensen. Der er således ikke tegn på, at CP er stigende i den vestlige verden. Den hidtidige stigning tilskrives ikke alene en reel øgning i incidensen, men også tidligere underdiagnosticering og manglende registrering. En vurdering af incidensen blev tidligere vanskeliggjort af en manglende histologisk verifikation. Dette forhold har ændret sig de senere år med den tiltagende brug af ultralydsvejledt biopsitagning, hvilket har begrænset antallet af eksplorative laparotomier. Den stigende incidens har i visse studier været aldersrelateret, hvilket formentlig skyldes, at man også hos ældre har søgt at få verificeret diagnosen histologisk. Den rapporterede køns- og alderskorrigerede incidens (WHO standardpopulation) er ret ensartet i den vestlige verden: 6-10/100.000 indbyggere. En lav incidens findes blandt indere (1/100.000 indb.) og kinesere i Hong Kong og Singapore (3-5/100,000 indb.).

Derimod er incidensen høj blandt farvede i USA (12-16/100.000 indb.). Som helhed er hyppigheden lidt større hos mænd i de yngre år, mens der ikke synes at være kønsforskelle hos ældre. Da kvinder generelt lever længere end mænd i den vestlige verden, er den samlede hyppighed mellem de to køn ens [2,3].

I Sverige har der indtil 1970-erne været en stigning i den alderskorrigerede incidens til 8,5/100.000 for mænd og 6,0/100.000 for kvinder. Denne stigning aftog i løbet af 1980-erne for at falde til 5,5 og 4,5/100.000 i 1990-erne. Den reelle incidens (*crude rate*) ligger nu på henholdsvis 11 og 10/100.000 for mænd og kvinder. Resultaterne bygger på histologisk verifikation i mere end 80 % af de rapporterede tilfælde.

I Norge var den korrigerede incidens blandt mænd og kvinder i perioden 1989 til 2001 på ca. 8 og 6/100.000 med en histologisk verifikation på 58 og 67 %.

I Danmark ligger den korrigerede incidens på 7,8 for mænd og 6,3 for kvinder med en gennemsnitlig reel incidens for de to køn på 14/100.000. Den diagnostiske verifikation var i 1999 74 % for mænd og 64 % for kvinder.

Blandt inuitter på Grønland er den gennemsnitlige korrigerede incidens 11,5/100.000, men har ikke været stigende de senere år. Incidensen er højere end blandt canadiske inuitter og således formentlig overvejende miljøbetinget.

### **Ætiologi**

Årsagen til CP er ikke afklaret. På trods af sygdommens aggressivitet er cancerudviklingen langvarig, formentlig 5 til 15 år. Generelt er der ikke nogen enkeltstående faktor, der synes at være ansvarlig for udviklingen. Epidemiologiske studier har påpeget en række risikofaktorer, herunder miljømæssige påvirkninger, samt ledsagende sygdomme. På grund af *confounding* er det imidlertid meget vanskeligt at få et klart billede af ætiologien, ligesom adskillige undersøgelser har vist modstridende resultater.

CP er dog klart aldersrelateret, idet incidensen stiger med alderen for at toppe i 7. og 8. dekade. Godt 40 % af tilfældene diagnosticeres hos patienter, der er 70 år eller ældre. Sygdommen er sjælden hos individer under 40 år, men forekommer i alle aldre.

### **Arv**

Selvom der er fundet arvelig disposition ved flere cancersygdomme [4], synes der ikke at være en nævneværdig risiko for probander til patienter med sporadisk optrædende duktal CP. Den relative risiko er dog øget op til 5 gange afhængig af antallet af afficerede familiemedlemmer. På baggrund af oplysninger fra Den Svenske Familie Cancer Database har man imidlertid ikke kunnet vise en øget forekomst af CP hos børn af patienter med sygdommen. Tvillingestudier tyder heller ikke på, at arvelige forhold influerer væsentligt på risikoen for at udvikle CP. Der findes imidlertid en række arvelige sygdomme, der medfører en øget risiko for forskellige cancerformer, herunder også CP. Den mest udtalte risiko findes blandt patienter med hereditær pancreatitis. Arvegangen er autosomal dominant med ca. 80 % penetrans og en kumulativ livstidsrisiko på ca. 40 % ved 70 års alderen. Andre lidelser omfatter HNPCC (hereditær nonpolyposis colorectal cancer)(Lynch syndrom) og FAMMM syndrom (familial atypical mole-malignant melanoma syndrome), HBOC (arvelig mamma-ovariecancer) især ved mutationer i *BRCA2*-genet samt Peutz-Jeghers syndrom. Det er diskutabelt, om risikoen for CP er øget ved anlægstatus for ataxia telangiectasi, som nedarves autosomt recessivt i modsætning til de øvrige genetiske tilstande med autosomal dominant arvegang.

Risikoen for CP er øget ved disse arvelige syndromer, men det ser ud til, at størrelsen af denne risiko varierer mellem tilstandene, og i mange situationer er cancerisikoen ikke endeligt fastlagt.

I nogle familier ses en ophobning af CP, uden at det kan forklares ud fra en kendt arvelig tilstand, hvilket man betegner familiær pancreascancer. Det skal dog understreges, at arvelige årsager udgør mindre end 10 % af alle tilfælde af CP.

### **Anbefaling**

Der bør optages en familieanamnese med henblik på opsporing af arvelig disposition til kræftsygdomme. Ved mistanke om arvelig disposition (se herover) henvises til udredning på Klinisk Genetisk afdeling.

- 1) Genetisk udredning for arvelig disposition specifikt for pancreascancer bør overvejes ved mindst tre førstegradsslægtninge med pancreascancer eller to førstegradsslægtninge med pancreascancer hvor mindst én har fået diagnosticeret sygdommen før 50 års alderen.
- 2) Hvis der er påvist (eller klinisk mistanke om) mutation i BRCA1 eller BRCA2 hos en slægtning, skal patienten informeres om muligheden for test for denne mutation, hvis det skønnes at have klinisk konsekvens for patienten eller familien.
- 3) Genetisk udredning for arvelig disposition kan være indiceret hos andre patienter med pancreascancer, hvor der opstår mistanke om et arveligt syndrom med mulighed for intervention hos patienten eller i familien (HNPCC, FAMMM, Peutz-Jeghers syndrom, hereditær pancreatitis, Ataxia telangiectasi).

### ***Geografiske og etniske forhold***

Der har i den vestlige verden tidligere været en lidt øget hyppighed af CP blandt befolkningen i byer sammenlignet med befolkningen i landområder. Efterhånden som levevilkårene er blevet mere ensartede, er forskellen forsvundet.

Hvad de etniske forhold angår, er det ofte vanskeligt at drage sikre konklusioner, da en række andre faktorer herunder miljømæssige kan influere på resultaterne [3].

Noget tyder imidlertid på, at tumorerne hos asiater herunder japanere er højere differentieret, hvilket kan forklare den gennemgående længere overlevelse end blandt kaukasere.

Migrantstudier har vist, at japanere, der er flyttet til USA, efterhånden får samme incidens og tumorerne samme differentieringsgrad som baggrundsbefolkningens. Dette tyder således på, at miljømæssige forhold har større betydning end genetiske.

### ***Socioøkonomiske forhold***

Relationer mellem CP og patienternes socioøkonomiske forhold er uafklaret. Et engelsk studie har vist en stigning i incidensen med stigende indkomst, mens et amerikansk studie har vist det modsatte.

### ***Tobaksrygning***

Cigaretrygning er bortset fra alder den eneste faktor, der klart er relateret til CP [7,8]. Det menes, at CP i 20 – 30 % af tilfældene er tobaksrelateret. Afhængigheden er påvist i både kohorte- og case control studier, hvorimod der ikke er sikre data omkring cigar- og piberygning. Risikoen ved cigaretrygning er estimeret til at være mellem 2 og 4 gange større end hos ikke-rygere. Risikoen er desuden dosisafhængig såvel hvad angår dagligt forbrug som antal rygeår. Ved rygestop skulle risikoen efter 15 år være den samme som for personer, der aldrig har røget.

### **Nydelsesmidler**

Alkohol har længe været i søgelyset som en medvirkende årsag til CP, enten direkte eller indirekte gennem udvikling af kronisk pancreatitis. Undersøgelserne er imidlertid behæftet med en betydelig grad af *confounding*, idet alkoholindtagelse ofte er forbundet med tobaksrygning. Et amerikansk studie blandt postmenopausale kvinder korrigeret for alder og rygning fandt en øget risiko relateret til alkoholindtagelse. Et stort kohorte studie fra Japan - ligeledes korrigeret for tobaksrygning - fandt imidlertid ingen øget risiko ved alkoholindtagelse [8]. Samme resultater fandt Det Svenske Tvillinge Register og Det Svenske Cancer Register [7]. Der er heller ikke fundet forskelle mellem øl, vin eller stærk spiritus. Man må således konkludere, at hvis alkohol påvirker incidensen af CP, er det formentlig kun i ringe grad.

Der har tidligere været rejst mistanke om, at kaffedrikning øgede risikoen for CP. En række undersøgelser har siden afkræftet mistanken, ligesom der heller ikke er fundet øget risiko ved indtagelse af te [8].

### **Fødeemner**

En række populationsundersøgelser har vist, at en høj indtagelse af mættede fedtsyrer øgede risikoen for udvikling af CP [9]. Dyreeksperimentelle modeller har peget på insulinresistens som en mulig udløsende faktor. Andre undersøgelser har imidlertid ikke kunnet påvise nogen effekt af høj fedtindtagelse. Der har dog kunnet rettes indvendinger mod de fleste undersøgelsesresultater, og det må konkluderes, at der per se ikke er sikre data, der understøtter teorien om fedtstoffers karcinogene effekt.

Påstanden om at indtagelse af frugt, grøntsager og fisk har en beskyttende virkning svækkes af, at individer, der indtager såkaldte sunde fødevarer, generelt lever sundere og specielt ikke ryger.

### ***Arbejds miljø og ioniserende stråling***

Det er usikkert, om kemikalier eller arbejdsprocesser har indflydelse på udviklingen af CP.

Selvom visse undersøgelser har påvist en øget risiko hos ansatte, der arbejder med hydrocarboner, og blandt arbejdere inden for visse industrier herunder aluminiumsindustrien, er der ikke statistisk belæg for at påstå, at arbejdsmiljøet påvirker incidensen. Emnet er dog generelt vanskeligt at vurdere, idet kun positive undersøgelser vanligvis publiceres.

Hvad ioniserende stråling angår, er der ikke fundet øget hyppighed hos overlevende efter atombombesprængningerne i Japan. Ansatte, der har været udsat for ioniserende stråling eller røntgenstråling, har heller ikke øget risiko.

### ***Vægt og motion***

Overvægt (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) og lav fysisk aktivitet synes at øge risikoen for udvikling af CP [7]. Årsagen kan måske tilskrives insulinresistens og den heraf følgende hyperinsulinisme.

### ***Relation til andre sygdomme***

#### **Pancreatitis**

Ud fra teorien om, at kronisk irritation og inflammation kan lede til cancer, har der været adskillige undersøgelser af en eventuel sammenhæng mellem kronisk pancreatitis og CP [2]. Da CP er kombineret med inflammatoriske forandringer i varierende grad, er en årsagssammenhæng vanskelig at bevise. Ikke desto mindre har store kohorteundersøgelser vist en øget incidens hos patienter med langvarig kronisk, men ikke akut pancreatitis. Patogenesen er dog uafklaret, men det behøver ikke at være pancreatitis, der i sig selv giver anledning til cancer. Risikoen for cancer er dog lav, den kumulerede risiko over 25 år estimeres til under 5 %.

Anderledes forholder det sig med arvelig pancreatitis, hvor den kumulative risiko til 70-års alderen for at udvikle CP angives til op mod 40 %.

### **Cystisk fibrose**

Efter at levetiden for patienter med cystisk fibrose er øget markant, har det vist sig, at tilstanden indebærer en øget risiko for udvikling af CP.

### **Diabetes mellitus**

Over halvdelen af patienter med ductalt adenocarcinom har nedsat glucosetolerance og hos flertallet optræder tilstanden inden for to år fra diagnosen af CP. Prævalensen af type II diabetes blandt patienter med CP er i amerikanske undersøgelser angivet til 40 %. Det er uafklaret om type II diabetes er en udløsende faktor eller udtryk for et paraneoplastisk fænomen [10]. Det anbefales fra flere sider, at undersøge personer, der udvikler maturity onset diabetes uden disponerende faktorer for CP og især hvis de samtidig er rygere [11,12].

### **Andre sygdomme**

Der er ikke fundet sammenhæng mellem CP og ventrikelopoperationer eller lidelser i galdevejene, herunder cholecystektomi. Der er fundet en let øget risiko hos patienter med pernicios anæmi, men om årsagen skyldes den samtidige achlorhydri er uafklaret. Der er heller ikke fundet relation til andre maligne lidelser undtagen lungecancer. Sammenhængen her anses for tobaksrelateret.

### **Konklusion**

CP er primært en lidelse hos ældre. Bortset fra alder er tobaksrygning den faktor, der har størst betydning med en op til 4 gange øget risiko. **Forholdene ved diabetes mellitus er fortsat uafklarede.** Der er fundet statistisk sammenhæng mellem CP og en række andre faktorer, men i alle tilfælde er risikoen kun øget i ringe grad. **Desuden er der en øget risiko hos patienter med en række arvelige lidelser og familiær ophobning af sporadisk CP. I en del tilfælde drejer det sig primært om en generel øget risiko for udvikling af cancer.**



## Referencer

1. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2005 Jul 1;95:649-56. (III)
2. Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2004 Apr;59:99-111. (III)
3. Sahmoun AE, D'Agostino RA, Jr., Bell RA et al. International variation in pancreatic cancer mortality for the period 1955-1998. *Eur J Epidemiol* 2003;18:801-16. (III)
4. McWilliams RR, Rabe KG, Olswold C et al. Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 2005 Jul 15;104:388-94. (III)
5. Jorgensen MT, Mortensen MB, Gerdes AM et al. Familial pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:387-97. (III)
6. Humphries JL, John AL, Simpsom SH et al. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. *Cancer* 2004;120:3669-75. (III)
7. Larsson SC, Permert J, Hakansson N et al. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer* 2005 Nov 28;93:1310-5. (III)
8. Qiu D, Kurosawa M, Lin Y et al. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. *J Epidemiol* 2005 Jun;15 Suppl 2:S157-S167. (III)
9. Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP et al. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005 Oct 5;97:1458-65. (III)
10. Batabyal P, Hoorn SV, Christophi, C et al. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: A metaanalysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2453-62. (III)
11. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinoma. *GUT* 2005;54(suppl V)v1-v16. (IV)
12. Bruenderman EH, Martin RCG. High-risk population in sporadic pancreatic adenocarcinoma: guidelines for screening. *J Surg Res* 2015;194:212-19. (III)