

Sammenhengen mellom kronisk pancreatitt, mucinøse lesjoner i pancreas og andre synkrone/metakrone cancere



En litteraturstudie av: Emelie Svensson, Kull H-09

Veileder: Trond Buanes, prof. Dr. med.

Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon,
Rikshospitalet

Det medisinske fakultet, UiO

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Introduksjon	4
• Bakgrunn	4
• Prognose for pancreascarcinom	4
• Patofysiologi og patogenese ved kronisk pancreatitt	4-5
• Patofysiologi og patogenese ved IPMN	5-6
• Patofysiologi og patogenese ved MCN	6
• Forkortelser brukt i oppgaven	7
• Mål med oppgaven	7
Material og metode	8
• Litteratursøk	8
Resultater	9
• Risiko for malignitetsutvikling i pancreas	9-10
• Risiko for ekstrapancreatisk malignitet	10-12
• Relasjonen mellom IPMN og kronisk pancreatitt	12-13
• Forebygging av pancreascancer	13
• Diagnostikk for IPMN og MCN	13-14
Diskusjon	15
• Pasientgruppene	15-16
• Undersøkelser i oppfølgingsperioden	16
• Diagnostisering av ekstrapancreatisk malignitet	16-17
• Insidens og forskjellige typer ekstrapancreatisk malignitet	17-18
• Klinisk karakteristika for personene i studiene	18-19
• Andre faktorer som kan påvirke resultatet i studiene	20-21
• Andre artikler med samme resultater	21-22
Konklusjon	23
Referanser	24-25

Abstract

Background: Pancreatic adenocarcinoma is a dreaded disease, with a very high mortality, but some malignancies in the pancreas have a better prognosis. These are carcinomas generated from the mucinous neoplasms.

There are mainly two types of mucinous lesions in the pancreas: Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and mucinous cystic neoplasms (MCN). Some studies have also reported some increased frequency of extrapancreatic malignancies concurrent with a mucinous neoplasm.

Methods: I have reviewed clinical trials about chronic pancreatitis, intraductal papillary mucinous neoplasms, mucinous cystic neoplasms and extrapancreatic malignancies, looking for associations between the different disorders.

Results: A significant association between IPMN and extrapancreatic malignancies is reported in numerous clinical trials, but one trial contradicts this. This negative report is even comprised of the cohort with highest number of IPMN cases. It is concluded that IPMN is not associated with systemic carcinogenesis, except for pancreatic cancer. There is another trial with very similar design concluding on the very contrary: There is a positive significant association. Similarities and differences between these two publications are focused in the discussion.

Conclusions: The report with negative conclusion on association between IPMN and extrapancreatic malignancies seems more elaborated, than the one with positive conclusion on associations. However, it is important to remember that all the other trials conclude that there is an association. This implies that awareness of extrapancreatic malignancies in patients with IPMN is mandatory

Introduksjon

Bakgrunn

I Norge er prevalensen av kronisk pancreatitt i løpet av livet, 2-4 per 1000 innbyggere [1]. Det er en lavere prevalens enn i mange andre land da det generelt i verden er estimert en risiko på 4-50 per 1000 innbyggere i følge obduksjonsstudier [2]. Kronisk pancreatitt er en sykdom som ofte gir ganske mye symptomer som f.eks. magesmerter, kvalme, steatoré, diabetes og vekttap [3-5], men det farligste, er risikoen for å utvikle pancreascancer, vanligvis adenocarcinom.

Det er noen tilstander i pancreas som ser ut å være assosierte med hverandre og som kan føre til malignitetsutvikling, med spredning og i verste fall død. Mucinøse lesjoner i pancreas er neoplasmer som produserer mucin og de deles inn i: intraduktale papillære mucinøse neoplasmer (IPMN) og mucinøse cystiske neoplasmer (MCN). Det er trolig en sammenheng mellom mucinøse lesjoner, kronisk pancreatitt og andre synkron og metakrone cancere, både pancreatiske og ekstrapancreatiske (EPM, extrapancreatic malignancies).

Hensikten med denne prosjektoppgave er å prøve å klargjøre hva litteraturen sier om sammenhengen mellom disse sykdomstilstandene .

Prognose for pancreascarcinom

Pancreascancer er en av de dødeligste cancerformene som finnes. Den som er mest aggressiv og som man som oftest kaller for pancreascancer, er duktalt adenocarcinom [6]. Det er den fjerde vanligste årsaken til cancerdød i USA og er vanligst i alderen over 70 år [7]. Generelt er 5-årsoverlevelsen < 5 % for pancreascarcinom, under ¼ overlever første året [7]. 52 % av pancreascarcinomene oppdages da de allerede er metastatiske. 5-årsoverlevelsen i de tilfellene er 1,8 % [7].

Patofysiologi og patogenese ved kronisk pancreatitt

Det er flere årsaker til kronisk pancreatitt. Den største og viktigste er alkohol, men i tillegg har røyking vist seg å være en viktig årsaksfaktor, likeledes er autoimmunitet en kjent faktor

[8-10]. I det siste har man sett flere genmutasjoner som er assosierte med kronisk pancreatitt. Det er vist at mutasjoner i CFTR-, PRSS1- og SPINK1-genene spiller en stor rolle i spesielt hereditær pancreatitt [8-12].

Man kan inndeles kronisk pancreatitt i forskjellige typer, basert på årsakene til dem. Ofte deler man inn i kronisk alkoholisk, kronisk obstruktiv og kronisk idiopatisk pancreatitt [13].

Kronisk pancreatitt utvikles som følge av stase i pancreasgangene. Det medfører at acinærcellene ikke kan slippe ut enzymene med eksocytose, og de nysyntetiserte enzymene frigjøres via basolaterale membranene og videre til lymfen, gjennom interstitiet og ut i blodet [12]. Noen proenzymmer frigjøres også basolateralt og det fører til inflammasjon [12]. Forsvarsmekanismer som normalt skal forhindre at enzymene blir aktivert, fungerer ikke som de skal av forskjellige grunner, og enzymene blir prematurt aktiverte intracellulært. Dette fører til autofordøyelse av pancreasparkymet [14]. Proinflammatoriske cytokiner blir aktiverte og aktiverer så stellatceller i pancreas. Aktivering av dem fører til cytokinproduksjon som vedlikeholder aktiveringen av dem. Dette potenserer ekstracellulærmatrixproduksjon og fører til fibroseutvikling [10, 14].

Det er histologisk sett to typer kronisk pancreatitt: en som affiserer de større gangene og danner kalk, og en annen som affiserer de mindre gangene [12]. Det blir mer og mer fibrose jo lenger pancreatitten står og den blir mer diffus med tiden. Acinærcellene forsvinner gradvis, men de Langerhanske øyene er bevart langt inn i forløpet og er årsaken til at den endokrine pancreas er bevart lengre enn den eksokrine [10].

Kronisk pancreatitt oppstår oftere hos menn enn hos kvinner [15].

Patofysiologi og patogenese ved IPMN

IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm) er karakterisert av neoplastiske mucinbeklede gangepitelceller i dilaterte ganger i pancreas [16]. Dilatasjonen kan være enten segmental eller diffus av hovedgangen (main (pancreatic) duct- MD/MPD), cystisk dilatasjon av grengangene (branch ducts- BD) eller begge deler [17]. Makroskopisk klassifikasjon er BD-IPMN, MD-IPMN eller en kombinert type [16, 17]. Histologisk deler man inn i gastrisk, intestinal, pancreatobiliær og onkocytisk, som også har forskjellige mucinekspressionsprofiler [6, 16, 18]. Det kan være variabel grad av atypi: adenom → grenseland → carcinoma in situ →

carcinom [16, 17]. Man snakker ofte om IPMA (intraductal papillary mucinous adenoma) og IPMC (intraductal papillary mucinous carcinoma) [16].

IPMN er 20-50 % av alle cystiske neoplasmer i pancreas, men kun 1 % av alle pancreascancere [19]. De er ofte asymptomatiske, men kan ha symptomer som akutt pancreatitt, magesmerter, icterus, vekttap og pancreasinsuffisiens [6]. Ved symptomer som f.eks. pancreatitt og magesmerter, er det høyere risiko for malignitet [20].

Det er noen anatomiske karakteristika som øker sannsynligheten for malignitet og de er: tumorstørrelse >3 cm, murale noduli ved BD-IPMN og MPD-dilatasjon >10-15 mm ved MD-IPMN [17]. MD-IPMN har høyere malignitetsrisiko enn BD-IPMN [17, 21]. Pancreatobiliære og onkocytiske IPMN er ofte maligne [22]. 12 % av IPMN-pasientene utvikler et pancreascarcinom etterhvert [3].

Man tror at IPMN er assosiert med ekstrapancreatisk malignitet, men etiologien for utviklingen til sekundær malignitet er til stor del ukjent [23]. Man har nylig funnet ganske mange genmutasjoner som kan være årsak til den ekstrapancreatiske malignitetsutviklingen [16]. Genmutasjonene er aktiveringsmutasjoner av KRAS og inaktivering av tumorsuppressorgenene CDKN2A, TP53 og DUSP6. SMAD er relativt intakt [16].

Patofysiologi og patogenese ved MCN

MCN (mucinous cystic neoplasms) er premaligne parenkymale lesjoner, som vanligvis forekommer hos kvinner i alderen 40-50 år [24]. De er meget uvanlige hos menn og postmenopausale kvinner [25]. De er vanligvis lokalisert i pancreaskroppen eller -halen og har ingen forbindelse med pancreasgangene, som også er normale. Lesjonene har ovarieliknende stroma, som er det viktigste diagnostiske tegnet [22, 24]. Cylinderepitelceller som farger for mucin er karakteristisk [26].

Man har funnet KRAS-mutasjoner tidlig i utviklingen av MCN og med økende dysplasi grad. TP53-mutasjoner sees sent i carcinoma in situ og ved invasiv MCN. Inaktivering av SMAD/DPC4 sees sent og i 50 % av de invasive cancerene. De benigne svulstene har ikke nedregulert DPC4-ekspressjon [22].

Forkortelser brukt i oppgaven

IPMN- intraductal papillary mucinous neoplasm

IPMA- intraductal papillary mucinous adenoma

IPMC- intraductal papillary mucinous carcinoma

MCN- mucinous cystic neoplasm

MCA- mucinous cystadenoma

SCA- serous cystadenoma

MD/MPD- main pancreatic duct

BD- branch duct

PanIN- pancreatic intraepithelial neoplasms

EUS- endoscopic ultrasound

Mål med oppgaven

Hovedmålet med denne oppgaven er å klargjøre hva litteraturen sier om sammenhengen mellom kronisk pancreatitt, mucinøse lesjoner i pancreas og andre synkrone og metakrone cancere, både pancreatiske og ekstrapancreatiske.

Material og metode

Litteratursøk

Dette er en litteraturstudie som baserer seg fremst på artikler fra PubMed, PMC og Elsevier ScienceDirect Complete. Noen fakta kommer fra internettsider som f.eks.

<http://bestpractice.bmj.com> og <http://nhi.no>. Jeg har også søkt i Primo. Søkeord som er brukt er: "chronic pancreatitis", "intraductal papillary mucinous neoplasms", "mucinous cystic neoplasms", "pancreas", "adenocarcinoma" og "extrapancreatic malignancies" for å fremme informasjon om de forskjellige sykdommene. I tillegg har kombinasjoner av ordene blitt brukt, f.eks. "chronic pancreatitis" AND "intraductal mucinous neoplasms".

Artiklene "Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm" [21], "Synchronous and metachronous extrapancreatic malignant neoplasms in patient with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas" [16] og "Pancreatic and extrapancreatic lesions in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a single-centre experience" [17], har jeg fått av veileder. De var de første artiklene jeg leste og jeg har etter det søkt videre på kronisk pancreatitt, MCN og adenocarcinom i pancreas.

Resultater

Risiko for malignitetsutvikling i pancreas

Som tidligere beskrevet er pancreascancer en av de cancerformene med dårligst prognose. Etiologien er til stor del ukjent, men man mistenker multiple årsaker. Dobrila Dintinjana, R., et al. [7] skriver i sin artikkel at f.eks. røyking, mye mettett fett og kronisk betennelse fører til økt syntese av oksygenradikaler som videre fører til genmutasjoner. Man ser tap av funksjon i tumorsuppressorgener ved pancreascarcinom, primært i CDKN2A-, p53-, DPC4- og BRCA2-gener. Det er inaktivering av CDKN2A i 95 % av pancreascarcinomene. Det er også KRAS-mutasjoner i >90 %. Man har funnet at oksygenmetningen i mange sorters tumorer er 10-30 mmHg, men i pancreascarcinom er den ca 3 mmHg, som er en ekstrem hypoksi. Det medfører sekresjon av VEGF, som resulterer i vaskularisering og videre utvikling av sykdommen [7].

Det har lenge vært kjent at inflammasjon i lang tid øker risikoen for cancer i de fleste organsystemer. Det gjelder også i pancreas. Risikoen for å utvikle pancreascarcinom ved kronisk pancreatitt er betydelig forhøyet. Det er 3 % av pasientene med kronisk pancreatitt som får pancreascarcinom og risikoen er høyest for dem med hereditær pancreatitt [12, 27]. I følge Witt H. et al. [27] er risikoen for dem så høy som 40 %.

Den eksakte mekanismen for progresjon av kronisk pancreatitt til pancreascarcinom er ikke kjent, men det skjer en økende DNA-skade og det utvikles PanINs etterhvert. Det er KRAS-aktivering i nesten alle pancreascarcinomer, som nevnt tidligere. Dette beskriver Raimondi, S., et al. [15] også med en musmodell der man sett at KRAS-mutasjoner førte til PanINs og videre til pancreascarcinom. Den viste også at utviklingen gikk fortere med KRAS-mutasjoner og inflammasjon i kombinasjon.

Risikoen for å utvikle pancreascarcinom ved IPMN kommer an på hvilken type IPMN man har. Det er høyere risiko for malignitet ved MD-IPMN, enn ved BD-IPMN [17, 28]. Tanno, S., et al. har utført en studie på 168 pasienter med BD-IPMN og fant at 9 (5,4 %) av pasientene hadde pancreascarcinom. Fem av dem var synkrone, ved BD-IPMN-diagnosetidspunktet, og fire var metakrone, i oppfølgingsperioden etter diagnosen. De pasientene som utviklet pancreascarcinom, var signifikant eldre enn dem som ikke utviklet det. I tillegg var diametern på IPMN-lesjonene og MPD, signifikant mindre hos dem som utviklet pancreascarcinom, enn hos dem som ikke gjorde det [21].

En helt ny studie av Okabayashi, T., et al. [28] viser noe som man ikke tidligere funnet og det er at selv om det er vanligere med malignitet ved MD-IPMN, enn BD-IPMN, er det høyere mortalitet ved malign BD-IPMN, enn ved malign MD-IPMN. I studien har man prospektivt samlet inn retrospektivt analysert data. Alle IPMN-pasienter fra januar 2000 til desember 2011, som ble operert med pancreasreseksjon ved Department of Surgery at Kochi Medical School, ble inkludert. Det var 33 pasienter med MD-IPMN og 67 pasienter med BD-IPMN i studien. De pasientene med invasivt adenocarcinom fra MD-IPMN (n=9) hadde en 5-årsoverlevelse på 66,7 % (median overlevelsestid 78 måneder) og de med invasivt adenocarcinom fra BD-IPMN (n=9) hadde en 5-årsoverlevelse på 0,0 % (median overlevelsestid på 15 måneder).

Ved MCN er det også økt risiko for pancreascarcinom. Forskjellige studier har funnet invasiv cancer i 6-36 % av tilfellene [24, 25]. Malignitetsrisikoen er økt hvis pasienten er eldre, tumoren er > 6 cm i diameter, har en tykk cystevegg, det er murale noduli eller perifer kalsifisering i tumoren [24]. MCN med lavgradig dysplasi, antas å være i risiko for videre utvikling til mer alvorlig dysplasi og invasivitet, dermed er fullstendig reseksjon anbefalt, hvis det ikke er noen kontraindikasjoner for det [29].

Risiko for ekstrapancreatisk malignitet

I en studie av Dite, P., et al. [13] så man på utvikling av pancreascarcinom ved kronisk pancreatitt, men man fant også ekstrapancreatisk malignitet hos kronisk pancreatitt-pasientene. 223 pasienter med kronisk pancreatitt ble observert i en 14-årsperiode. 13 (5,8 %) av pasienten utviklet pancreascarcinom og 4 (1,8 %) hadde ekstrapancreatisk malignitet. (3 gastriske og 1 øsofagal)

I en gammel retrospektiv, dansk studie fra 1995 av Hansen, T.H., et al. [30] undersøkte man relasjonen mellom kronisk pancreatitt og ekstrapancreatisk malignitet. Den inkluderte 181 pasienter med kronisk pancreatitt og fant at 14 pasienter i tillegg hadde ekstrapancreatisk malignitet. Ingen pasient hadde pancreascarcinom. 5 av dem med ekstrapancreatisk malignitet hadde det i luftveiene, 4 hadde det i øvre GI-traktus, 4 genitalt og 2 hemo-lymfogent. 2 pasienter hadde metastatisk cancer med ukjent primærfokus. Pasientene med cancer var eldre enn dem uten cancer. Konklusjonen ble at pasientene med kronisk pancreatitt hadde 2,43 ganger økt risiko for å utvikle cancer, enn den generelle alders- og kjønnsjusterte danske

befolkningen. Den kjente insidensen av luftveis- og øvre GI-cancer gjør at man kan mistenke at det finnes en sammenheng med alkohol og tobakk.

Ishida, M., et al. [16] har gjort en retrospektiv studie på 61 pasienter med IPMN som ble operert for det, mellom 1988 og 2006. 24 av dem hadde IPMA og 36 hadde IPMC (inkludert 6 med invasivt pancreascarcinom). Synkron og metakron ekstrapancreatisk malignitet var observert i 15 (24,6 %) av pasientene. Det man fant var at det var vanligere med ekstrapancreatisk malignitet ved IPMA enn ved IPMC. Det var 10 av 25 som hadde eller utviklet ekstrapancreatisk malignitet ved IPMA, men kun 5 av 36 som hadde eller utviklet det ved IPMC. Forfatterne stiller seg selv noen spørsmål ved enden av artikkelen med potensielle svar:

Årsaker til mer frekvent ekstrapancreatisk malignitet hos IPMA enn IPMC kan være:

- IPMA-pasienter lever lenge nok til å utvikle ekstrapancreatisk malignitet?
- Ekstrapancreatisk malignitet-pasienter blir godt kontrollert, sånn at man lettere finner IPMN på et tidlig stadie?
- Den genetiske bakgrunnen til IPMN kan være forskjellig og at pasienter med IPMA er mer utsatt for utvikling av ekstrapancreatisk malignitet, enn dem med IPMC.
- Kan ikke-hereditære risikofaktorer være ansvarlige for sammenhengen mellom IPMA og ekstrapancreatisk malignitet?

I en annen studie undersøker man også sammenhengen mellom IPMN og ekstrapancreatisk malignitet. Calculli, L., et al. [17] sammenliknet 142 pasienter med IPMN. 6 (4,2 %) pasienter hadde MD-IPMN, 103 (72,5 %) hadde BD-IPMN og 33 (30,3 %) hadde en kombinert type. 20 (14,1 %) pasienter, hadde assosierte pancreatiske eller ekstrapancreatiske sykdommer. Man fant ingen signifikant forskjell i pancreatisk eller ekstrapancreatisk sykdom mellom de forskjellige typene og konkluderer med at majoriteten av pancreatisk og ekstrapancreatisk sykdom oppstår før IPMN-diagnosen. Man konkluderer dog med at det er en assosiasjon mellom IPMN og ekstrapancreatisk malignitet.

I en prospektiv studie i Japan, av Kawakubo, K., et al. [31] fulgte man 642 pasienter med IPMN, i gjennomsnitt 4,8 år for å se på utviklingen av ekstrapancreatisk malignitet. Pasientene fikk klinisk undersøkelse minst to ganger per år. Insidensen av observert ekstrapancreatisk malignitet ble sammenliknet med den forventede insidensen av ekstrapancreatisk malignitet i kjønns- og aldersmatchet generell befolkning i Japan. I studien

fant man 40 tilfeller med ekstrapancreatisk malignitet i 39 pasienter, i oppfølgingsperioden. (1,3 % per år) De vanligste ekstrapancreatiske malignitetene var hepatocellulær (n=7), colorektal (n=6), gastrisk (n=6), lunge- (n=5) og prostatacancer (n=4). Den kalkulerte standardiserte insidensraten for hver av cancerene var ikke signifikante, men insidensen for å utvikle pancreascarcinom i den samme perioden (n=17) var signifikant. Dette betyr at man ikke fant en høyere insidens av ekstrapancreatisk malignitet hos pasienter med IPMN enn i den generelle befolkningen, men en høyere pancreatic malignitetsutvikling.

I en helt ny kohortstudie av Larghi, A., et al. [32] har man undersøkt insidens og prevalens av ekstrapancreatisk malignitet ved IPMN. Man har gransket 390 pasienter i Italia med IPMN. 97 tilfeller med ekstrapancreatisk malignitet ble funnet i 92 (23,6 %) pasienter og blant dem var 78 (80,4 %) fra før diagnosen ble stilt, 14 (14,4 %) synkrone og 5 (5,4 %) metakrone. Det var signifikant økt risiko for colorektalcancer, renal cancer og thyreoideacancer. Økende alder, mye sigarettøyking, alkoholkonsumering og førstegradsslektninger med gastrisk cancer, er signifikante risikofaktorer for ekstrapancreatisk malignitet, mens førstegradsslektninger med colorektalcancer var i grenseland.

Eguchi, H., et al. [33] har i en studie undersøkt 370 pasienter (69 med IPMN og 301 med duktalt adenocarcinom) som ble kirurgisk behandlet. Der fant man at insidensen for preoperativ ekstrapancreatisk cancer var signifikant høyere for IPMN-pasientene (28 %, 19 pasienter) enn for pasientene med duktalt adenocarcinom (9 %, 27 pasienter). Insidensen for postoperativ ekstrapancreatisk cancer var også signifikant høyere for dem med IPMN (15 %, 10 pasienter) enn for dem med duktalt adenocarcinom (4 %, 12 pasienter).

Lubezky, N., et al. [34] har gjort en retrospektiv studie på prospektivt innsamlet data på 82 pasienter med IPMN og 150 pasienter med duktalt adenocarcinom i pancreas. Det var en signifikant overhyppighet av ekstrapancreatisk malignitet blant IPMN-pasientene, sammenliknet med pasientene med duktalt adenocarcinom (p=0,02).

Relasjonen mellom IPMN og kronisk pancreatitt

IPMN kan føre til kronisk obstruktiv pancreatitt, ved at mucinet obstruerer gangene og det blir stase i pancreasgangene. Noen lurer også på om kronisk pancreatitt kan føre til IPMN. Mange ganger blir IPMN feildiagnostisert som kronisk pancreatitt på grunn av liknende symptomtilstand. Petrou, A., et al. [3] undersøker to kasuistikker med to pasienter med kronisk

pancreatitt i over 15 år, som senere fikk påvist IPMN. Her diskuterer man om det er en utvikling av kronisk pancreatitt til IPMN, eller om det har vært IPMN som ikke blitt diagnostisert, helt fra starten av. Man konkludere med at det ofte er uklart, da IPMN er vanskelig å oppdage ved røntgenundersøkelser.

En liknende situasjon er også beskrevet av Abu-Hilal, M., et al. [35] der en mann med tilbakevendende pancreatitt etter 21 års sykdom blir diagnostisert med MD-IPMN, men døde som følge av sepsis og multiorgansvikt til tross for aggressiv behandling.

Forebygging av pancreascancer

En effektiv måte å forebygge pancreascancer, er å operere IPMN og MCN når de blir oppdaget. Oppdaterte internasjonale retningslinjer for behandling av IPMN var publisert på Internett i 2012. Funn ved IPMN som gjør at operasjon skal overveies er [36]:

- Alle med MD-IPMN bør opereres med fullstendig reseksjon, hvis mulig.
- BD-IPMN > 3 cm, uten "høyrisiko-stigmata" kan observeres uten umiddelbar reseksjon. Øvrige bør opereres.
- Ved MCN er fullstendig reseksjon anbefalt, hvis det ikke er noen kontraindikasjoner for det [25, 29].

Diagnostikk for IPMN og MCN

Det er viktig å stille riktig diagnose ved mistanke om en tumor i pancreas. Dette gjøres som oftest ved hjelp av anamnese, bildeundersøkelse og cystevæskeanalyse. Bildeundersøkelser klarer å skille mellom en cystisk tumor og en solid tumor, men det er også viktig å skille mellom et serøst cystadenom, som er benignt, og en mucinøs lesjon, som er potensielt malign.

Zamboni, G., et al. [37] beskriver hele prosessen fra mistanke til diagnose. IPMN er litt oftere i caput pancreas og processus uncinatus, enn i andre deler av pancreas, som kan føre til første mistanke. 30 % er dog multifokale. Ved MD-IPMN er det segmental eller diffus dilatasjon av MPD >5 mm og ved BD-IPMN er det en eller flere cyster på >5 mm, som har forbindelse med MPD. Ved kombinert type, er det begge deler. I følge Zamboni, G., et al. [37] er også 9 % av serøse cystadenomer og 18,1 % av MCN forbundet med MPD, som viser at

dette som eneste element ikke er en sikker måte å diagnostisere IPMN på. MR er litt mer pålitelig enn CT for å skille mellom forskjellige cyster i pancreas.

Cystevæskeanalyse brukes ofte og gir mer informasjon om cysten. Man måler CEA (carcinoembryonic antigen) i væsken og et nivå >192 ng/ml er assosiert med en sensitivitet på 79 % og en spesifisitet på 84 % for å identifisere en mucinøs cyste (IPMN eller MCN) i følge en studie gjort av Brugge, W.R., et al. [38]. Amylase kan også måles i cystevæsken og gjør at man kan skille mellom IPMN og pseudocyster. En amylase på <250 IU/L utelukker en pseudocyste [37]. Dessverre kan man ikke skille mellom MCN og IPMN med hverken CEA eller amylase. Cytologi har en høy spesifisitet (83 %), men en lav sensitivitet (35 %) for å identifisere mucinøse lesjoner.

Endoskopisk ultralyd (EUS) bør utføres på de pasientene med en sykdomshistorie med pancreatitt, dilatasjon av MPD mellom 5 og 9 mm, cyste >3 cm, en ikke-forstørret mural nodulus eller fortykket cystevegg, eller hvis det er en plutselig forandring i kalibren på pancreasgangene med distal pancreatisk atrofi [37].

Som tidligere beskrevet er MCN vanligvis hos kvinner i 40-50-årsalderen og er som oftest lokalisert i pancreaskroppen eller -halen og har nesten aldri forbindelse med pancreasgangene, som også er normale. De er nesten alltid solitære [24, 25]. Ved bildeundersøkelse ser man ofte septae i dem og det kan være kalsifisering i kantene. Ved cystevæskeanalyse finner man CEA >192 ng/ml. Det viktigste diagnostiske tegnet, som også gjør at man kan skille mellom IPMN og MCN, er at MCN har et ovarielikt stroma [22, 24].

Ved histologisk undersøkelse ser man cylinderepitel som farger for mucin ved MCN [26].

En ny studie av Rätty, S., et al. [39] har funnet at SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal type I) kan være en mulig markør for å differensiere mellom benigne og potensielt maligne cystiske pancreatiske tumorer. Akutte cyster hadde høye nivåer av SPINK1. Ved kroniske cyster var SPINK1 signifikant høyere ved potensielt maligne cyster (MD-/mixed-IPMN og MCA) enn ved benigne cyster (BD-IPMN og SCA).

Diskusjon

Det er rapportert en tydelig assosiasjon mellom IPMN og ekstrapancreatisk malignitet (EPM) i mange artikler, men det er likevel faglig uenighet om dette. Etter å ha lest mange forskjellige artikler, er det to artikler som motsier hverandre angående dette. Disse er artikkelen av Kawakubo, K., et al. fra 2011 [31] og artikkelen av Larghi, A., et al. fra 2013 [32]. Kawakubo, K., et al. publiserer et stort materiale (n=642), og konkluderer stikk i strid med det vi har trodd - og det de fleste andre sier: "IPMN is not associated with systemic carcinogenesis, except for pancreatic cancer." [31]. Larghi, A., et al. har også et stort materiale (n=390) i sin studie, men konkluderer der med at IPMN-pasienter har økt risiko for ekstrapancreatisk malignitet: "We report increased prevalence of EPMs in Italian patients with IPMN" Jeg har fokusert på disse to artiklene for å sammenligne fremgangsmåte og pasientgrupper i de to forskjellige studiene.

Pasientgruppene

I den første studien, av Kawakubo, K., et al. hadde man 642 IPMN-pasienter inkludert i studien. De ble fulgt prospektivt gjennomsnittlig i 50 måneder (fra januar 1995 til desember 2008). Diagnosen ble stilt med klinisk undersøkelse, medisinsk sykehistorie, blodprøver (tumormarkører, glukose- og amylasenivåer), abdominal ultralyd, endoskopisk ultralyd (EUS), kontrast-CT, MRCP, ERCP og FNAC ved behov. Cystiske lesjoner som ikke kommuniserte med MPD medførte at pasienten ble ekskludert fra studien, og de pasientene der oppfølgingstiden var <1 år, ble også ekskluderte. Pasienter både med og uten kirurgisk behandling var inkluderte. [31]

I den andre studien, av Larghi, A., et al., var 390 IPMN-pasienter inkludert. De hadde en oppfølgingstid på gjennomsnittlig 13 måneder (fra januar 2010 til juni 2011). Inklusjonskriterene for å få delta i studien var: alder >18 år og at man ville og kunne samarbeide. Pasienter med andre cystiske lesjoner i pancreas, enn IPMN, ble ekskluderte. Akkurat hvilke metoder som ble brukt for å diagnostisere IPMN-lesjonene er ikke nevnt i artikkelen [32].

Kawakubo, K., et al. har 252 flere pasienter i sin studie enn det Larghi, A., et al. har. Dette gjør at man direkte må vurdere om det spiller en rolle for resultatet. Det er i tillegg betydelig mye lenger oppfølgingsperiode for pasientene i studien til Kawakubo, K., et al. enn til dem i

Larghi, A., et al. sin studie (50 måneder vs 13 måneder). Kawakubo, K., et al. har beskrevet akkurat hvilke forskjellige metoder som ble brukt for å diagnostisere IPMN-lesjonene, men Larghi, A., et al. har ikke nevnt dette.

Undersøkelser i oppfølgingsperioden

I studien til Kawakubo, K., et al. fikk alle pasienter klinisk undersøkelse minst to ganger/år og blodprøver (fastende glukose, amylase, tumormarkører + én bildeundersøkelse (ultralyd, CT, MRCP, EUS)). ERCP eller EUS med FNAC ble gjort ved mistanke om pancreascancer. Pasienter uten pancreascancer, men med vekttap, anemi eller tumormarkører ble sendt på colonoskopi, gastroskopi, røntgen-thorax eller PET. Pasienter uten EPM-symptomer ble anbefalt screeningtester én gang/år, for de cancertypene som er vanlige hos japaner. Hvilke cancere det var eller fremgangsmåten for dette, framgikk ikke i artikkelen [31].

Larghi, A., et al., brukte ingen screeningmetoder i sin studie, men pasientene fikk ultralyd-abdomen, CT, MR eller EUS individuelt vurdert. Gastroskopi, colonoskopi og røntgen-thorax ble gjort når dette ble ansett som klinisk relevant [32].

Kawakubo, K., et al. har beskrevet hva slags undersøkelser og blodprøver som blitt tatt i oppfølgingsperioden og hvor ofte. I tillegg fikk de pasientene med diffuse symptomer ekstra undersøkelser. Pasientene uten EPM-symptomer ble som ovenfor beskrevet, anbefalt screeningtester, men det var ikke nevnt i artikkelen for hvilke sorters cancere eller hvordan det ble gjort. At Larghi, A., et al ikke brukt noen screeninger for ekstrapancreatisk malignitet, kunne medført at de ikke hadde funnet så mange, men de har jo sett en assosiasjon mellom IPMN og EPM i studien sin. Spørsmålet er om de hadde funnet enda flere, hvis de hadde screenet for det?

Diagnostisering av ekstrapancreatisk malignitet

For å estimere den faktiske insidensen av ekstrapancreatisk malignitet før og synkront med IPMN-diagnosen, ble alle IPMN-pasientene uten symptomer undersøkt for ekstrapancreatisk malignitet i studien til Kawakubo, K., et al. Hvilke metoder som ble brukt er ikke beskrevet. Det forventede antallet ekstrapancreatiske maligniteter generelt, var bestemt ved hjelp av alderslagret og kjønns-spesifikk data på insidensen av cancer i Japan [31].

Larghi, A., et al. definerte ekstrapancreatisk malignitet i sin studie som sekundære primærtumorer i IPMN-pasienter: enten før, synkront eller metakront med diagnosen for IPMN. De som ble ansett som klinisk relevant var de som ble diagnostisert før og synkront med IPMN. De metakrone ble oppfattet som tilfeldige funn. Antallet observerte ekstrapancreatiske maligniteter og antallet forventede ekstrapancreatiske maligniteter ble sammenlignet for IPMN-pasienter og generell befolkning. Alders- og kjønnskorrigert data på spesifikke cancere i italienske befolkningen ble brukt for å estimere forventet ekstrapancreatisk malignitet [32].

Forskjellen mellom studiene her, er at Larghi, A., et al. anså at metakrone EPM var tilfeldige funn, dette gjorde ikke Kawakubo, K., et al. Begge studiene har brukt alders- og kjønnskorrigert data som referansepunkt for insidensen på forskjellige typer av cancere generelt i befolkningen.

Insidens og forskjellige typer ekstrapancreatisk malignitet

I studien til Kawakubo, K., et al., hadde 101 (16 %) av IPMN-pasientene ekstrapancreatisk malignitet før IPMN-diagnosen og 66 (10 %) hadde det synkront med IPMN-diagnosen. De vanligste ekstrapancreatiske malignitetene før IPMN-diagnosen var: colorectal (n=25), gastrisk (n=23), hepatocellulær (n=13), mammae (n=10), uterus (n=9) og prostata (n=9). De vanligste stedene synkront med IPMN-diagnosen var: colorectal (n=16), hepatocellulær (n=14), biliær (n=7), gastrisk (n=7) og prostata (n=6). I oppfølgingsperioden fant man 40 ekstrapancreatiske maligniteter i 39 pasienter. Én pasient fikk gastrisk cancer etter 8 måneder og colorectalcancer etter 27 måneder. De vanligste cancertypene blant IPMN-pasientene metakront var: hepatocellulær (n=8), colorectal (n=6), gastrisk (n=6), lunge (n=5) og prostata (n=4). Kawakubo, K., et al. skriver at insidensen for hver og en av de ekstrapancreatiske malignitetene er lik som insidensen av dem i japaner generelt.

Det er nevnt i studien til Kawakubo, K., et al. at grunnen til at det er rapportert så mange hepatocellulære cancere, er fordi alle de pasienten med hepatocellulært carcinom, hadde hepatitt C. Dermed er de mest sannsynlig ikke assosierte med IPMN-diagnosen.

Larghi, A., et al. fant 97 ekstrapancreatiske maligniteter i 92 (23,6 %) av pasientene. 78 av dem var oppdaget før IPMN-diagnosen (i 74 pasienter), 14 var synkront (i 14 pasienter) og 5

metakront (i 4 pasienter). De vanligste cancerne var: mammae (n=15), colorectal (n=12), renal (n=9), prostata (n=8), hematologiske (n=7) og thyroidea (n=5).

Larghi, A., et al., har ikke skilt mellom hvilke cancerne som kom når i forhold til IPMN-diagnosen. Det man ser generelt blandt de ekstrapancreatiske malignitetene i begge studiene, er at colorectal er blant de vanligste. Det man tydelig ser er at Larghi, A., et al., ikke har noen tilfeller av hepatocellulært carcinom blant de vanligste ekstrapancreatiske maligniteterne og det gjør at teorien om at hepatittten forårsaket levercancerne, er veldig sannsynlig, i studien til Kawakubo, K., et al.

Klinisk karakteristika for personene i studiene

I begge artiklene har det blitt oppsummert klinisk karakteristika for pasientene i studiene. Tabellene kommer på neste side. Kawakubo, K., et al. har først beskrevet hvilke karakteristika alle pasientene med IPMN hadde, og etterpå er de sammenliknet med og uten ekstrapancreatisk malignitet. Man fant ingen signifikant forskjell i kjønn, BMI, diabetes, røyking og størrelse på IPMN, mellom dem med og uten ekstrapancreatisk malignitet, men alderen var signifikant ($p=0,0444$). Diabetes var borderline ($p=0,0502$) [31].

Larghi, A., et al., fant tre faktorer som var signifikante for utviklingen av ekstrapancreatisk malignitet. Disse er: økende alder ($p=0,011$), ethvert inntak av alkohol ($p=0,039$) og førstegradsslektninger med gastrisk cancer ($p=0,033$). Førstegradsslektninger med colorectal carcinom var borderline ($p=0,051$). Røyking >20 pakkeår var mer representert blant dem med ekstrapancreatisk malignitet ($p=0,022$). En interessant ting var at man fant ut at førstegradsslektninger med PDAC (pancreatic ductal adenocarcinoma) ($p=0,009$) og om man tidligere hatt magesår ($p=0,035$), var beskyttende mot ekstrapancreatisk malignitet. Det var fler pasienter som fikk ekstrapancreatisk malignitet blant dem som ikke ble opererte ($p=0,059$), enn blant dem som ble opererte [32].

Alderen var signifikant i begge studiene, men at ethvert inntak av alkohol og førstegradsslektninger med gastrisk cancer var signifikant for utvikling av ekstrapancreatisk malignitet hos IPMN-pasienter, var det kun Larghi, A., et al., som fant. Dette kan være som følge av at Kawakubo, K., et al., ikke undersøkte disse faktorene.

Table 1 Clinical characteristics of 642 patients with IPMNs

	IPMNs (n= 642)
Mean age, years (\pm SD)	67.7 (\pm 9.4)
Male, n (%)	361 (56)
Mean BMI, kg/m ² (\pm SD)	22.2 (\pm 3.1)
History of smoking, n (%)	270 (42)
Diabetes mellitus, n (%)	178 (28)
History of extrapancreatic malignancies, n (%)	167 (26)
Pre-existing, n (%)	101 (16)
Concomitant, n (%)	66 (10)
Asymptomatic, n (%)	618 (96)
Median carbohydrate antigen 19-9, U/ml (range)	14 (1–2153)
Location of IPMNs	
Head, n (%)	268 (42)
Body or tail, n (%)	209 (32)
Multifocal, n (%)	165 (26)
Median size of IPMNs, mm (range)	16 (2–80)
Size of IPMNs (mm)	
<10, n (%)	101 (16)
10–20, n (%)	271 (42)
20–30, n (%)	149 (23)
>30, n (%)	121 (19)
Median diameter of MPD, mm (range)	2 (1–25)
Presence of mural nodule, n (%)	54 (8)
Main duct IPMNs, n (%)	28 (4)
Operative resection, n (%)	45 (7)
Median follow-up period, mo (range)	50 (12–189)

History of smoking was defined as positive for both current and former users. Diabetes mellitus included pre-existing or concurrently diagnosed diabetes.

BMI, body mass index; IPMNs, intraductal papillary mucinous neoplasms; MPD, main pancreatic duct.

Kawakubo, K., et al., [31]

Table 4 Subgroup analysis for developing extrapancreatic malignancies by the Cox proportional hazard model

	HR (95% CI)	p Value
Age (+1 year)	1.03 (1.00 to 1.07)	0.0444
Sex (male)	1.02 (0.54 to 1.95)	0.9501
BMI (+1 kg/m ²)	0.95 (0.85 to 1.06)	0.3648
Smoking	1.19 (0.63 to 2.23)	0.5964
Diabetes mellitus	1.99 (0.99 to 3.79)	0.0502
Size of IPMNs (+1 mm)	1.01 (0.98 to 1.03)	0.6430

BMI, body mass index; IPMNs, intraductal papillary mucinous neoplasms.

Kawakubo, K., et al., [31]

	Without EPMs (N= 298)	With EPMs (N= 92)	P value
Demographics			
Male sex	127 (42.6%)	39 (42.4%)	0.969
Age	64.4 \pm 11.4	67.9 \pm 9.3	0.011
BMI	25.1 \pm 3.9	25.1 \pm 3.9	0.882
Cigarette smoking			
Ever	153 (51.7%)	45 (51.1%)	0.927
<20 pack-years	54 (45%)	9 (25%)	0.022
\geq 20 pack-years	66 (55%)	27 (75%)	
Alcohol			
Ever	101 (34.5%)	41 (46.6%)	0.039
\leq 20 units per week	60 (78.9%)	23 (79.3%)	0.356
>21 units per week	16 (21.1%)	6 (20.7%)	
Clinical history			
History of chronic pancreatitis	10 (3.4%)	2 (2.2%)	0.740
History of diabetes	40 (13.4%)	13 (14.3%)	0.834
Recent-onset diabetes	4 (1.3%)	1 (1.1%)	1.000
History of peptic ulcer	26 (8.7%)	2 (2.2%)	0.035
History of cholecystectomy	42 (14.5%)	10 (11.0%)	0.396
Cancer family history			
Any cancer (first degree)	131 (44.3%)	50 (54.3%)	0.090
Any cancer (second degree)	46 (15.5%)	10 (10.9%)	0.270
PDAC (first degree)	21 (7.1%)	0 (0.0%)	0.009
PDAC (second degree)	8 (2.7%)	5 (5.4%)	0.198
IPMN (first degree)	2 (0.7%)	2 (2.2%)	0.239
Cancer sites (first degree)			
Colorectal cancer	27 (9.1%)	15 (16.3%)	0.051
Gastric cancer	12 (4.0%)	9 (9.8%)	0.033
Breast cancer	16 (5.4%)	6 (6.5%)	0.681
Lung cancer	21 (7.1%)	6 (6.5%)	0.856
Uterine cancer	9 (3.0%)	5 (5.4%)	0.334
Melanoma	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1.000
Hepatocellular carcinoma	12 (4.0%)	3 (3.3%)	1.000
Drugs			
Use of aspirin	39 (13.1%)	10 (11.1%)	0.621
Use of statins	36 (12.1%)	11 (12.2%)	0.971
Use of insulin	13 (4.4%)	6 (6.6%)	0.407

PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; BMI, body mass index (kg/m²).

Larghi, A., et al. [32]

Andre faktorer som kan påvirke resultatet i studiene

Kawakubo, K., et al., har skrevet i sin artikkel at det var anbefalt screening for ekstrapancreatisk malignitet til alle pasientene, men kontrollen av at alle faktisk gjorde det, er ikke fullstendig. Dette kan føre til at antallet ekstrapancreatiske maligniteter eventuelt kan ha vært høyere enn det som ble funnet. Det som bør understrekes er imidlertid at alle pasientene ble undersøkt to ganger per år i oppfølgingsperioden, så hvor stor rolle det spiller, at ikke alle blitt fulgt opp med tanke på screeningen er vanskelig å vurdere.

Andre ting som kan gjøre forskjell for resultatene er at studiene blitt gjort i forskjellige land. Kanskje er det genetiske eller miljømessige årsaker som fører til at italienerne har høyere insidens av ekstrapancreatisk malignitet ved IPMN, enn japanerne?

Både studien til Kawakubo, K., et al., og Larghi, A., et al., er relativ små studier (642 vs 390 pasienter). Kawakubo, K., et al., har fler pasienter inkludert, og det burde egentlig resultere i at den er mer pålitelig, men forskjellen er ikke så veldig stor og det er således vanskelig å vite om antallet pasienter i studiene har en avgjørende rolle.

En annen ting som kan ha påvirket resultatene er om det har vært stor forskjell mellom hvordan personene og IPMN-lesjonene er i studiene. Noen eksempler på faktorer som eventuelt kan ha hatt innvirkning på resultatene er: alder, kjønn, BMI, lokalisasjon og størrelse på IPMN, type behandling etc. Begge studiene hadde tabeller for klinisk karakteristika, men de har ikke målt akkurat de samme tingene. Larghi, A., et al., har skilt mellom dem med og uten EPM, mens Kawakubo, K., et al., har alle i samme tabell. Noen faktorer som kan sammenliknes er:

Karakteristika	Kawakubo, K., et al. [31] (totalt for alle)	Larghi, A., et al. [32] (uten og med EPM)
Alder (gjennomsnittlig)	67,7 år	64,4 og 67,9 år
Andel menn	56 %	42,6 og 42,4 %
BMI (gjennomsnittlig)	22,2	25,1 og 25,1
Andel ”noen-gang-røykere”	42 %	51,7 og 51,1 %

I følge tabellen på forrige side er det liten forskjell på pasientenes alder mellom studiene, så det tror jeg ikke spiller så stor rolle for resultatet. Det er en større andel menn i studien til Kawakubo, K., et al., enn i studien til Larghi, A., et al. Det er en forskjell på ca. 14 prosentenheter mellom studiene, men det skiller ingenting mellom dem med og uten EPM i studien til Larghi, A., et al. 14 prosentenheter i kjønnsforskjell er relativt lite og jeg tror ikke at det er en avgjørende faktor for resultatet.

Man ser også at BMI og andelen pasienter som noen gang har røyket er høyere i studien til Larghi, A., et al., men igjen er det ingen forskjell mellom dem med og uten EPM. Det ser ut som at pasientene i studien til Kawakubo, K., et al., er litt sunnere enn de i studien til Larghi, A., et al., når det kommer til både BMI og røyking. Dette kan eventuelt ha påvirket resultatet og ført til at de ikke har hatt like mange EPM som utviklet seg.

Aldersforskjellen på artiklene er kun to år, så jeg tror ikke at det spiller en rolle for resultatet. Det som er mer relevant er når studiene ble gjennomført. Studien til Kawakubo, K., et al., er fra januar 1995 til desember 2008 og studien til og Larghi, A., et al., er fra januar 2010 til juni 2011. Sannsynligheten for at man generelt sett har blitt flinkere til å diagnostisere malignitet de siste 15 årene er nok ganske stor, og det kan være en årsak til at man ikke diagnostisert like mange ekstrapancreatisk maligniteter i studien til Kawakubo, K., et al., som i studien til Larghi, A., et al.

Andre artikler med samme resultater

Jeg har lest mange artikler som konkluderer med det samme som Larghi, A., et al. gjør i sin artikkel, at det er en assosiasjon mellom IPMN og ekstrapancreatisk malignitet. I studien til Ishida, M., et al. [16] fant man en overhyppighet av ekstrapancreatisk malignitet både ved IPMA og IPMC. Disse resultatene kommer fra Japan, akkurat som de fra Kawakubo, K., et al. gjør.

I studien til Calculli, L., et al. [17] fra Italia har man sett på de forskjellige typene IPMN (BD-, MD- og kombinert) og forskjeller i insidens av ekstrapancreatisk malignitet blant dem. I den studien konkluderer man med at majoriteten av pancreatic og ekstrapancreatisk cancer oppstår før IPMN-diagnosen, men også at det er en assosiasjon mellom IPMN og ekstrapancreatisk malignitet.

Eguchi, H., et al. [33] har også gjort en studie i Japan. Der fant man at insidensen for preoperativ ekstrapancreatisk cancer var signifikant høyere for IPMN-pasienter, enn for pasientene med duktalt adenocarcinom. Insidensen for postoperativ ekstrapancreatisk cancer var også signifikant høyere for dem med IPMN, enn for dem med duktalt adenocarcinom. Her har man altså sammenliknet IPMN med duktalt adenocarcinom og ikke friske personer.

I studien til Lubezky, N., et al. [34] fant man en signifikant overhyppighet av ekstrapancreatisk malignitet blant IPMN-pasientene, sammenliknet med pasientene med duktalt adenocarcinom. Denne studien ble gjort i Israel.

Jeg har prøvd å finne flere studier som viser det samme som studien til Kawakubo, K., et al. gjør, men uten held. To av studiene som jeg nevnt ovenfor er fra Japan og de finner en overhyppighet av ekstrapancreatisk malignitet blandt IPMN-pasientene, både sammenliknet med friske personer og med duktalt adenocarcinom. Også studien fra Israel fant en assosiasjon mellom IPMN og ekstrapancreatisk malignitet, sammenliknet med duktalt adenocarcinom. Studien fra Italia konkluderte også med at det var en sammenheng mellom IPMN og ekstrapancreatisk malignitet.

At studiene kommer fra forskjellige land, men har like resultater, bortsett fra studien til Kawakubo, K., et al., gjør at man ikke kan si at resultatene er populasjonsavhengige. De to andre artiklene jeg har lest fra Japan, får samme resultater som Larghi, A., et al. beskriver i sin artikkel som er fra Italia. Utfra det jeg har funnet er det bare Kawakubo, K., et al. som ikke har sett en høyere insidens av ekstrapancreatisk malignitet blant IPMN-pasienter.

Selv om jeg synes at studien til Kawakubo, K., et al er den som er mest utarbeidet, er dette den eneste studien jeg har funnet som har disse resultatene og da er det en mulighet for at det kan være tilfeldigheter.

Konklusjon

Det er rapportert en tydelig assosiasjon mellom IPMN og ekstrapancreatisk malignitet (EPM) i mange artikler, men det er likevel faglig uenighet om dette. Etter å ha gjennomgått to studier, med to vidt forskjellige resultater, er det fremdeles vanskelig å vite hva som er korrekt. Etter min mening synes jeg at Kawakubo, K., et al., har vært mer grundig i sine undersøkelser generelt sett, og hadde også en litt større pasientgruppe enn Larghi, A., et al. Dette burde være et uttrykk for at studien til Kawakubo, K., et al., er noe mer pålitelig enn studien til Larghi, A., et al. er.

Om resultatet at IPMN ikke er assosiert med ekstrapancreatisk malignitet, som Kawakubo, K., et al., fant i sin studie, går å applisere på resten av verdens befolkning, er ikke lett å vite. Hvis det kun hadde vært gjort disse to studiene på området, ville jeg stolt mer på resultatene til Kawakubo, K., et al., enn til Larghi, A., et al. Jeg vet dog at mange andre studier har funnet det samme resultatet som Larghi, A., et al. har gjort- at det er en sammenheng mellom IPMN og ekstrapancreatisk malignitet. Automatisk blir man da litt mer usikker på studien til Kawakubo, K., et al. Jeg synes at det er viktig å fortsette med tankegangen om at det er en økt risiko for ekstrapancreatisk malignitet hos IPMN-pasienter, sånn at man ikke overser malignitet som kunne blitt oppdaget. Hvis det imidlertid kommer flere gode studier med samme resultat som Kawakubo, K., et al., kan man begynne å tenke på om det kan være reelt at IPMN ikke er assosiert med ekstrapancreatisk malignitet.

Referanser:

1. <http://nhi.no/sykdommer/mage-tarm/bukspyttkjertel/bukspyttkjertelbetennelse-kronisk-2186.html>
2. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/67/basics/epidemiology.html>
3. Petrou, A., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and chronic pancreatitis: overlapping pathological entities? Two case reports*. JOP, 2011. **12**(1): p. 50-4.
4. Perwaiz, A., A. Singh, and A. Chaudhary, *Surgery for chronic pancreatitis*. Indian J Surg, 2012. **74**(1): p. 47-54.
5. DiMagno, M.J. and E.P. DiMagno, *Chronic pancreatitis*. Curr Opin Gastroenterol, 2012. **28**(5): p. 523-31.
6. Cooper, C.L., S.A. O'Toole, and J.G. Kench, *Classification, morphology and molecular pathology of premalignant lesions of the pancreas*. Pathology, 2013. **45**(3): p. 286-304.
7. Dobrila Dintinjana, R., et al., *Etiology and oncogenesis of pancreatic carcinoma*. Collegium antropologicum, 2012. **36**(3): p. 1063-1067.
8. Pezzilli, R., *Etiology of chronic pancreatitis: has it changed in the last decade?* World J Gastroenterol, 2009. **15**(38): p. 4737-40.
9. Vaquero Raya, E.C., *[Chronic pancreatitis: beyond alcohol]*. Gastroenterol Hepatol, 2012. **35**(8): p. 577-84.
10. Behrman, S.W. and E.S. Fowler, *Pathophysiology of Chronic Pancreatitis*. Surgical Clinics of North America, 2007. **87**(6): p. 1309-1324.
11. Derikx, M.H.M. and J.P.H. Drenth, *Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2010. **24**(3): p. 251-270.
12. Braganza, J.M., et al., *Chronic pancreatitis*. Lancet, 2011. **377**(9772): p. 1184-97.
13. Dite, P., et al., *The role of chronic inflammation: chronic pancreatitis as a risk factor of pancreatic cancer*. Dig Dis, 2012. **30**(3): p. 277-83.
14. Witt, H., et al., *Chronic Pancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy*. Gastroenterology, 2007. **132**(4): p. 1557-1573.
15. Raimondi, S., et al., *Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010. **24**(3): p. 349-58.
16. Ishida, M., et al., *Synchronous and metachronous extrapancreatic malignant neoplasms in patients with intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas*. Pancreatology, 2008. **8**(6): p. 577-82.
17. Calculli, L., et al., *Pancreatic and extrapancreatic lesions in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a single-centre experience*. Radiol Med, 2010. **115**(3): p. 442-52.
18. Liszka, L., et al., *Precursor lesions of early onset pancreatic cancer*. Virchows Arch, 2011. **458**(4): p. 439-51.
19. Konstantinou, F., K.N. Syrigos, and M.W. Saif, *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas (IPMNs): Epidemiology, Diagnosis and Future Aspects*. JOP, 2013. **14**(2): p. 141-4.
20. Khan, S., G. Scwab, and K.M. Reid-Lombardo, *Population-based epidemiology, risk factors and screening of intraductal papillary mucinous neoplasm patients*. World J Gastrointest Surg, 2010. **2**(10): p. 314-8.
21. Tanno, S., et al., *Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm*. Pancreatology, 2010. **10**(2-3): p. 173-8.
22. Yonezawa, S., et al., *Precursor lesions of pancreatic cancer*. Gut Liver, 2008. **2**(3): p. 137-54.
23. Benarroch-Gampel, J. and T.S. Riall, *Extrapancreatic malignancies and intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. World J Gastrointest Surg, 2010. **2**(10): p. 363-7.
24. Lee, L.S., et al., *Interdisciplinary management of cystic neoplasms of the pancreas*. Gastroenterol Res Pract, 2012. **2012**: p. 513163.

25. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. *Pancreatology*, 2006. **6**(1-2): p. 17-32.
26. Jani, N., et al., *Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas*. *Diagn Ther Endosc*, 2011. **2011**: p. 478913.
27. Witt, H., et al., *Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(4): p. 1557-73.
28. Okabayashi, T., et al., *Invasive carcinoma derived from branch duct-type IPMN may be a more aggressive neoplasm than that derived from main duct-type IPMN*. *Oncol Lett*, 2013. **5**(6): p. 1819-1825.
29. Baker, M.L., et al., *Invasive mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. *Experimental and Molecular Pathology*, 2012. **93**(3): p. 345-349.
30. Hansen, T.H., et al., *Chronic pancreatitis and extrapancreatic cancer: a retrospective study among 181 patients with chronic pancreatitis*. *Int J Pancreatol*, 1995. **18**(3): p. 235-9.
31. Kawakubo, K., et al., *Incidence of extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. *Gut*, 2011. **60**(9): p. 1249-53.
32. Larghi, A., et al., *Prevalence and risk factors of extrapancreatic malignancies in a large cohort of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(7): p. 1907-11.
33. Eguchi, H., et al., *Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development*. *Surgery*, 2006. **139**(6): p. 749-54.
34. Lubezky, N., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: associated cancers, family history, genetic predisposition?* *Surgery*, 2012. **151**(1): p. 70-5.
35. Abu-Hilal, M., et al., *Obstructive chronic pancreatitis and/or intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs): a 21-year long case report*. *JOP*, 2006. **7**(2): p. 218-21.
36. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas*. *Pancreatology*, 2012. **12**(3): p. 183-97.
37. Zamboni, G., et al., *Precancerous lesions of the pancreas*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2013. **27**(2): p. 299-322.
38. Brugge, W.R., et al., *Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(5): p. 1330-6.
39. Rätty, S., et al., *Cyst fluid SPINK1 may help to differentiate benign and potentially malignant cystic pancreatic lesions*. *Pancreatology*, 2013. **13**(5): p. 530-533.