

Screening op alvleesklierkanker

Deze folder geeft informatie over screening op alvleesklierkanker bij personen met een verhoogd risico op deze vorm van kanker. Eerst wordt kort de functie van de alvleesklier en de kenmerken van alvleesklierkanker besproken; vervolgens de methoden van screening, de mogelijke bevindingen en behandeling. Tenslotte wordt ruime aandacht gegeven aan de voor- en nadelen verbonden aan de screening. Het doel van deze folder is om u in staat te stellen om met de schriftelijke en mondelinge informatie van de MDL-arts/internist een beslissing te nemen al dan niet aan het screeningsonderzoek deel te nemen.

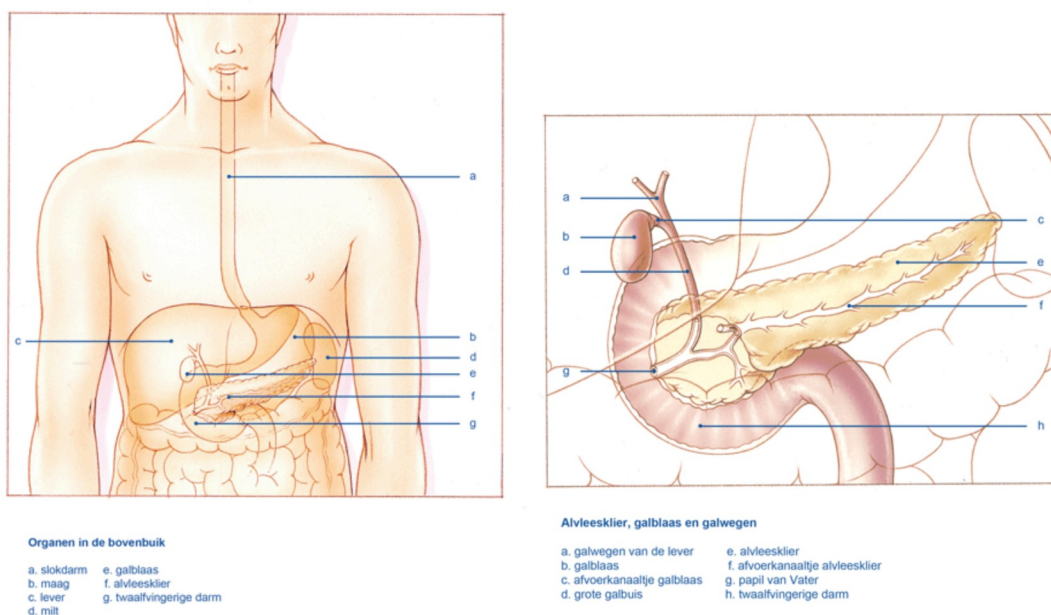
1. De alvleesklier

De alvleesklier (medische term: pancreas) is een langwerpig orgaan gelokaliseerd boven in de buikholte, vlak onder de maag (Figuur 1). Bij volwassen mensen is de lengte van de alvleesklier ongeveer 12 tot 15 centimeter en de dikte ongeveer 1 tot 3 centimeter. De alvleesklier bestaat uit drie delen: 'de kop' van de alvleesklier; deze ligt in het midden van de buik en tegen de twaalfvingerige darm (het begin van de dunne darm); het middengedeelte of 'het lichaam' van de alvleesklier; dit deel bevindt zich achter en onder de maag en 'de staart' van de alvleesklier; deze ligt links in de buikholte dicht bij de milt.

De alvleesklier heeft twee belangrijke functies:

- het maken van enzymen die nodig zijn voor de vertering van voedsel. De enzymen komen via een buizensysteem en een afvoerkanaaltje in de twaalfvingerige darm terecht. Via hetzelfde afvoerkanaaltje wordt gal afgegeven door lever en galblaas.
- het maken van hormonen die de stofwisseling beïnvloeden. Een van de belangrijkste hormonen die door de alvleesklier wordt gemaakt is insuline. Dit hormoon controleert de bloedsuikerspiegel. Het wordt door speciale cellen in de alvleesklier gemaakt en door die cellen direct aan het bloed afgegeven.

Figuur 1. Ligging van de alvleesklier, galblaas en twaalfvingerige darm in de bovenbuik.



2. Alvleesklierkanker

In Nederland wordt per jaar bij ongeveer 2200 mensen alvleesklierkanker vastgesteld. Het merendeel van de patiënten is op het moment van diagnose ouder dan 60 jaar. Het komt ongeveer evenveel voor bij mannen als bij vrouwen. Alvleesklierkanker is een kwaadaardige tumor van de alvleesklier. Er bestaan verschillende soorten alvleesklierkanker, afhankelijk van het type cellen waaruit de tumor ontstaat. De meest voorkomende soort is kanker van de afvoerbuisjes van de alvleesklier, het 'adenocarcinoom'. Een adenocarcinoom is een kwaadaardige tumor die gevormd wordt uit klierweefsel.

Een tumor in de alvleesklier is vaak al lange tijd aanwezig voordat iemand er iets van merkt. Er ontstaan meestal pas klachten als de tumor is doorgroeid in een ander orgaan of in de bloedvaten rondom de alvleesklier.

Klachten die kunnen voorkomen zijn:

- a. zeurende pijn midden in de buik of in de rug
- b. een veranderd ontlastingspatroon
- c. verminderde eetlust en gewichtsverlies
- d. geelzucht, stopverfkleurige (lichtgrijze) ontlasting en donkere urine

3. Hoe wordt alvleesklierkanker veroorzaakt?

De exacte oorzaak van het ontstaan van alvleesklierkanker is vaak niet aan te geven. Kanker betekent dat er ongeremde celdeling van lichaamscellen optreedt. Ons lichaam maakt voortdurend nieuwe cellen door middel van celdeling. Bij celdeling ontstaat uit één cel twee nieuwe cellen. Celdeling is een ingewikkeld proces en wordt normaal gesproken goed gecontroleerd door het lichaam. De werking van het controlemechanisme ligt vast in het DNA, dat is het celmateriaal waarin alle erfelijke informatie is vastgelegd. Door allerlei schadelijke invloeden kan het DNA beschadigd raken en kan het controlemechanisme voor de celdeling minder goed werken. Dit kan uiteindelijk resulteren in ongeremde celdeling en dus kanker. Het is vaak niet bekend wat precies de schadelijke invloeden zijn geweest waardoor de kanker is ontstaan. Het is echter wel bekend dat *roken* een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van alvleesklierkanker. Ook mensen die een *langdurige* (medische term: *chronisch*) *ontsteking* van de alvleesklier hebben, bijvoorbeeld als gevolg van overmatig alcoholgebruik, hebben een verhoogd risico om alvleesklierkanker te krijgen. Tenslotte kunnen *erfelijke factoren* een rol spelen.

4. Erfelijke risicofactoren

Bij een klein deel van de patiënten met alvleesklierkanker (ongeveer 5%) speelt een erfelijke aanleg een belangrijke rol bij het ontwikkelen van de aandoening. Een erfelijke aanleg wil zeggen dat er in een bepaald stukje erfelijk materiaal (een gen) dat betrokken is bij het controlemechanisme van de celdeling een fout (mutatie) zit. Deze fout (medische term: genmutatie) bevindt zich al in de eerste cel waaruit iemand ontstaan is en is door celdeling in elke cel van het lichaam terechtgekomen. Door deze erfelijke mutatie zijn de cellen die delen kwetsbaarder en zal eerder ongeremde celdeling optreden. De mutatie is meestal afkomstig van één van de ouders. Afhankelijk van het specifieke gen

dat beschadigd is, is er een verhoogd risico op een bepaald syndroom. De volgende tumorsyndromen geven een verhoogd risico op alvleesklierkanker:

- a. Erfelijk melanoom (FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma) syndroom) is het gevolg van een mutatie in het *CDKN2A*-gen (*meestal het p16-Leiden-gen*). Bij dit syndroom is er een sterk verhoogde kans (70%) op ontwikkeling van melanoom (een huidtumor die ontstaat uit moedervlekken). Het risico om gedurende het leven alvleesklierkanker te ontwikkelen bedraagt 15-20%. Tenslotte is er een licht verhoogd risico op kanker in de mond- en keelholte.
- b. Erfelijk borst- en eierstokkanker is het gevolg van een mutatie in het *BRCA1* of *BRCA2*-gen. Personen met een *BRCA-2* mutatie hebben naast een sterk verhoogd risico op borstkanker en eierstokkanker ook een licht verhoogd risico op alvleesklierkanker (<10%).
- c. Erfelijk darmkanker (Lynch syndroom) wordt veroorzaakt door een mutatie in één van de DNA-Mismatch-Repair-(DNA-herstel) genen. Personen met deze aandoening hebben een sterk verhoogd risico op dikkedarmkanker (50%). Het risico op alvleesklierkanker is slechts licht verhoogd (<5%).
- d. Peutz-Jeghers syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in het *STK11*-gen. Dit is een zeldzame aandoening waarbij de patiënten uitstulpingen aan de binnenkant van de darm (poliepen) ontwikkelen in zowel de dunne als dikke darm. Personen met het syndroom hebben typische sproetjes (medische term: pigmentaties) in de mondholte en op de lippen. Zij hebben een verhoogd risico op diverse vormen van kanker. Het risico op alvleesklierkanker bedraagt 11-36%.

Het kan ook voorkomen dat verschillende personen (per definitie 2 of meer) in een familie alvleesklierkanker hebben gehad zonder dat er sprake is van één van bovenstaande tumorsyndromen. Dat wordt Familiair Alvleesklierkanker (Familiair Pancreascarcinoom) genoemd. Omdat er bij verschillende familieleden alvleesklierkanker is voorgekomen, is het aannemelijk dat er een erfelijke aanleg voor de aandoening is. De precieze erfelijke aanleg (de "genmutatie") is echter nog niet ontdekt. In deze families hebben naaste verwanten van de familieleden met alvleesklierkanker dus ook een verhoogd risico (10-30%) op het ontwikkelen van alvleesklierkanker.

5. Waarom screening op alvleesklierkanker?

Alvleesklierkanker wordt meestal laat ontdekt omdat iemand pas klachten krijgt als de tumor in een vergevorderd stadium is. Hierdoor is de levensverwachting (medische term: prognose) van deze patiënten vaak beperkt, gemiddeld zes maanden na vaststellen van de kanker. Het is echter gebleken dat alvleesklierkanker beter te behandelen is als het in een vroeg stadium ontdekt wordt. Door periodiek onderzoek (medische term: screening) van de alvleesklier uit te voeren is het mogelijk alvleesklierkanker in een vroeg stadium te ontdekken, nog voordat patiënten klachten hebben. Ook kan op die manier een mogelijke voorloper stadium van kanker, namelijk kleine verwijdingen (medische term: cysten) van de afvoergangetjes ontdekt worden waarbij er wel sprake is van onrustige cellen maar nog niet van kanker. Screening op alvleesklierkanker zal dus de levensverwachting kunnen verbeteren van patiënten met deze ziekte.

6. Wie komen in aanmerking voor screening op alvleesklierkanker?

Alvleesklierkanker komt in de algemene bevolking weinig voor (<1%). Om die reden wordt screening niet aangeboden aan alle personen uit de bevolking (zoals bijvoorbeeld wel gebeurt bij het Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker of Darmkanker), maar komen alleen mensen met een verhoogd risico (>10%) op alvleesklierkanker in aanmerking voor screening. Het gaat in dit geval om mensen die een erfelijke aanleg voor de ziekte hebben. De volgende mensen komen, vanaf 45-50-jarige leeftijd, in aanmerking voor screening:

- a. Personen met een mutatie in het *CDKN2A/p16-Leiden*-gen (Erfelijk melanoom) of het *STK11*-gen (Peutz-Jeghers syndroom), ongeacht of er in de naaste familie alvleesklierkanker is voorgekomen.
- b. Personen met een mutatie in een gen betrokken bij erfelijk darmkanker (Lynch syndroom) of erfelijk borst- en eierstokkanker (*BRCA2*-mutatie), mits er in de naaste familie alvleesklierkanker is voorgekomen.
- c. Personen uit een familie met twee of meer eerstegraads familieleden (ouders, broers, zussen, kinderen) met alvleesklierkanker (familiaal alvleesklierkanker).

7. Wat houdt de screening in?

De screening begint met een afspraak op de polikliniek maagdarmlieverziekten met één van de maagdarmlieverzorgers. Daar wordt uw medische voorgeschiedenis in kaart gebracht en wordt u lichamelijk onderzocht. Tevens wordt de reden voor screening nogmaals besproken en worden de voor- en nadelen van de screening aan u voorgelegd. Als u instemt met de screening en er zijn geen bezwaren dan kunt u deelnemen aan het verdere screeningstraject.

De aanvangsleeftijd voor deelname aan het screeningsprogramma bedraagt 45-50 jaar. Er kan in individuele gevallen worden overwogen om eerder met de screening te starten, als bijvoorbeeld bij naaste familieleden al op jonge leeftijd (<45 jaar) alvleesklierkanker is vastgesteld. De screening bestaat uit de volgende onderzoeken: MRI (Magnetic Resonance Imaging), en indien gewenst ook Endoscopische echografie (Engelse term: endoscopic ultrasound (EUS)) en bloedonderzoek.

MRI (Magnetic Resonance Imaging)

Deze onderzoekstechniek maakt gebruik van een magneetveld in combinatie met radiogolven en een computer. Er worden dwars- en lengtedoorsneden van de buik gemaakt, waardoor de alvleesklier in beeld komt. De duur van het onderzoek is circa 30 minuten. Om de kwaliteit van de opnames te verbeteren, wordt een contrastmiddel via een infuus toegediend. Tijdens het onderzoek ligt u in een soort koker (Figuur 2). Hierdoor kan u het onderzoek als benauwend ervaren vooral als u last heeft van claustrofobie (angst bij het verblijf in kleine ruimtes). Indien u claustrofobisch bent, kunt u dat van tevoren aangeven en wordt daar rekening mee gehouden. De huisarts of MDL-arts kan u dan een rustgevend tabletje voorschrijven (bijv. seresta 10mg) dat u voor het onderzoek kan innemen.

Figuur 2. MRI-scan



Omdat een MRI apparaat veel lawaai maakt, krijgt u oordopjes in, waardoor u eventueel muziek kunt luisteren. Het standaard MRI onderzoek wordt altijd gecombineerd met een MRCP-onderzoek (Magnetic Resonance CholangioPancreatografie). Hierbij wordt met hetzelfde apparaat een speciale opname gemaakt van de afvoergangen van de alvleesklier en lever.

Endoscopische echografie (Engelse term: endoscopic ultrasound (EUS))

Bij dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van een slang met een kleine camera (een endoscoop) die via de mond in de slokdarm wordt gebracht en via de maag de twaalfvingerige darm bereikt. Aan deze slang is een echo-apparaat gekoppeld. Door middel van geluidsgolven kan de alvleesklier door de wand van de maag en twaalfvingerige darm in beeld worden gebracht. Tijdens dit onderzoek krijgt u een “roesje” waardoor het onderzoek door de meeste personen goed wordt verdragen.

Laboratorium onderzoek

Naast bovengenoemde onderzoeken zal u gevraagd worden om jaarlijks bloed af te geven voor opslag in het laboratorium. Dit bloed kan gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek naar de vroege opsporing van alvleesklierkanker. U bent hiertoe niet verplicht.

Bovenstaande onderzoeken zullen eenmaal per jaar plaatsvinden mits er geen afwijkingen in de alvleesklier worden gevonden. De uitslagen worden steeds met u besproken op de polikliniek maag-darm en leverziekten of via een telefonische afspraak (bij personen die op grote afstand van Leiden wonen).

8. Er wordt iets gevonden, en dan?

Als er een verdachte afwijking in de alvleesklier wordt gezien, moet allereerst worden vastgesteld of het gaat om een afwijking die behandeling behoeft. Om dat goed te kunnen inschatten worden aanvullende onderzoeken verricht (CT-scan en Endoscopische echografie (EUS)) en zal er overleg plaatsvinden tussen verschillende specialisten. Uiteindelijk kan er besloten worden om een operatie van de alvleesklier uit te voeren.

Bij een kleine minder verdachte afwijking, bijvoorbeeld een kleine verwijding van een afvoergangetje (medische term: cyste) wordt de MRI na 3-6 maanden herhaald in plaats van na een jaar. Deze kleine cysten kunnen bij 15% bij personen met een *CDKN2A/p16-Leiden* mutatie en bij 40% van personen uit families met familiair pancreascarcinoom worden gevonden.

9. Wat zijn de beperkingen van de screening op alvleesklierkanker?

Zoals alle vormen van screening is ook de screening op alvleesklierkanker *niet waterdicht*. Dat wil zeggen dat er een kans is dat toch alvleesklierkanker in een gevorderd stadium kan ontstaan, ondanks deelname aan het screeningsprogramma. Er zijn een aantal redenen waarom dit kan gebeuren, die allemaal te maken hebben met het feit dat de screening op alvleesklierkanker nog niet optimaal is.

- a. Er is wel een afwijking aanwezig in de alvleesklier, maar die kan met de huidige technieken niet ontdekt worden. Dit is mogelijk, omdat de alvleesklier vaak moeilijk in beeld te brengen is met eerdergenoemde screeningsonderzoeken (MRI en endoscopische echografie).
- b. Er wordt wel een afwijking geconstateerd, maar de specialist heeft deze niet als kwaadaardig of alarmerend beoordeeld. Dit is mogelijk, omdat de aard van een gevonden afwijking niet altijd even duidelijk is.
- c. De screening is slechts een momentopname. Het kan zijn dat een afwijking in de alvleesklier ontstaat tussen twee screeningsmomenten en zo snel groeit dat het niet meer in een vroeg stadium verkeert bij het volgende screeningonderzoek.

In de toekomst zal er naar verwachting meer duidelijkheid komen over hoe de screening het beste kan plaatsvinden en zal daardoor waarschijnlijk ook betrouwbaarder worden.

Naast bovengenoemde beperkingen van de screeningstechnieken zijn er ook andere nadelen. Een nadeel is de belasting van het onderzoek, bijvoorbeeld de belasting van een MRI als u last heeft van *claustrofobie*. Ook ervaren sommige patiënten veel stress in de periode rond de screeningsonderzoeken en de uitslag daarvan. Het feit dat er elke keer weer slecht nieuws kan komen (de aanwezigheid van kanker), kan voor veel onrust zorgen. Ook bij vaststellen van een verdachte afwijking, ontstaat vaak veel onrust. Om de stress te verlichten worden de aanvullende onderzoeken in een zo kort mogelijk tijdsbestek verricht om snel zekerheid te verkrijgen over de aard van de afwijking en de nodige behandeling. Indien de stress zo hoog oploopt kunt u ondersteuning van een psycholoog vragen.

Een ander nadeel is dat de behandeling van een eventueel vastgestelde afwijking bestaat uit een belastende operatie. Bij patiënten met een afwijking in de kop van de alvleesklier (circa 40-50%) is een grote operatie nodig (medische term: *Whipple operatie*) waarbij naast de kop van de alvleesklier ook de galblaas en een deel van de twaalfvingerige darm worden verwijderd. Als de tumor zich in het lichaam of de staart van de alvleesklier bevindt (circa 50-60%), is de operatie minder zwaar en wordt alleen dit deel van de alvleesklier verwijderd (medische term: distale pancreatetectomie). In zeldzame gevallen komt het ook voor dat ten onrechte een operatie van de alvleesklier wordt uitgevoerd. Het is namelijk mogelijk dat een afwijking als kwaadaardig of alarmerend werd beschouwd, maar dat uiteindelijk niet bleek te zijn na weefselonderzoek (medische term: pathologisch onderzoek).

Na deze operaties is er nog voldoende weefsel van de alveesklier aanwezig om de belangrijkste taken (maken van enzymen voor de vertering van het voedsel en insuline voor controle van de bloedsuikers) uit te oefenen.

10. Wat zijn de resultaten van de screening tot nu toe?

Het screeningsonderzoek in Leiden is in 2000 van start gegaan. De studiegroep bestaat voornamelijk uit personen met een *CDKN2A/p16-Leiden* mutatie. Recent onderzoek in 2015 laat zien dat in de loop der jaren bij 13 personen van 178 dragers van een mutatie alveesklierkanker is vastgesteld. Bij 75% van deze patiënten kon de tumor operatief worden verwijderd. Dit percentage is veel hoger dan bij (niet gescreende) patiënten bij wie de kanker na het ontstaan van klachten is vastgesteld. In deze gevallen kan de tumor slechts bij 15% operatief worden verwijderd. De kans op een langere overleving na operatieve verwijdering van de tumor is hierdoor groter. In ons onderzoek bedroeg de 5-jaars-overleving 24%; zonder screening is nog slechts 5% van de mensen met alveesklierkanker na 5 jaar in leven.

11. Wat kunt u zelf nog doen?

Roken is een bewezen risicofactor voor het ontwikkelen van alveesklierkanker en stoppen met roken zal het risico aanzienlijk verlagen. Daarom luidt ons advies om te stoppen met roken (indien van toepassing).

Verder is het altijd goed om alert te zijn op klachten van alveesklierkanker, zoals eerder beschreven. Veel klachten zijn echter niet specifiek voor alveesklierkanker en kunnen ook vele andere oorzaken hebben. Geelzucht is altijd een belangrijke reden om een arts te raadplegen.

Dragers van een *CDKN2A/p16-Leiden* mutatie adviseren wij vanwege een (licht verhoogd) risico op het ontwikkelen van tumoren in de mond- en keelholte ook alert te zijn op symptomen zoals heesheid, slikklachten of slecht genezende wondjes (medische term: ulcus, aften) in mond of keel.

12. Financiële aspecten

De kosten van het onderzoek worden vergoed door de zorgverzekeraars. Wel dient u de eigen bijdrage te betalen.

13. Vragen

Deze folder is bedoeld om algemene informatie te geven over de screening van de alveesklierkanker bij personen met een verhoogd risico op deze vorm van kanker maar kan het gesprek met de maagdarmlieverarts (MDL-arts) niet vervangen. Als u nog vragen heeft over andere onderwerpen kunt u die stellen aan de MDL-arts. Bij tussentijdse klachten kunt u altijd contact opnemen met de polikliniek MDL van het LUMC.

Contactgegevens: Polikliniek MDL, LUMC: tel. 071-52664460

Coördinerend internist: Prof.Dr.Hans F.A. Vasen

Bij eventuele vragen:

Sarita van der Zwaan & Niki Osborne, verpleegkundig specialisten: tel. 071-5299747

12. Informatieve websites

Informatie over alveesklierkanker

<https://kanker.nl/bibliotheek/alveesklierkanker/wat-is/361-alveesklierkanker>

Informatie over erfelijkheid

<https://www.erfelijkheid.nl/>

Leiden, 11-06-2016

Auteurs:

Drs Isaura Ibrahim (Maagdarmleverziekten)

Drs Thomas Potjer (Klinische genetica)

Prof.Dr. Hans F.A. Vasen (Maagdarmleverziekten)