

KASVAINMERKKIAINEIDEN TPA, TPS JA TATI KÄYTETTÄVYYS
HYVÄNLAATUISTEN KELTAISUUTTA AIHEUTTAVIEN SAIRAUKSIEN JA
HAIMASYÖVÄN ENNUSTEEN ARVIOINNISSA

Miikka Kervinen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / kirurgia

Marraskuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

KERVINEN, MIIKKA J.: Kasvainmerkkiaineiden TPA, TPS ja TATI käytettävyys hyvänlaatuisten keltaisuutta aiheuttavien sairauksien ja haimasyövän ennusteen arvioinnissa

Opinnäytetutkielma, 36 sivua

Tutkielman ohjaajat: professori Matti Eskelinen, dosentti Petri Juvonen, FM Tuomas Selander

Marraskuu 2014

Avainsanat: haimasyöpä, ikterus, kolestaasi, ennuste, kasvainmerkkiaine, TPA, TPS, TATI

Haimasyöpä on tappavimpia syöpätauteja maailmanlaajuisesti, ja vuosittain siihen kuolee noin neljännesmiljoona ihmistä. Suomessa haimasyöpään sairastuu vuosittain noin 900 ihmistä, ja sen ilmaantuvuus on nousussa väestön määrän kasvaessa ja ikääntyessä. Haimasyöpä on aggressiivinen tauti, ja pitkäaikainen elossaolo taudin toteamisen jälkeen on harvinaista. Haimasyövän ensioireet voivat olla epämääräisiä, ja usein potilaat hakeutuvat lääkäriin vasta keltaisuuden vuoksi. Haimasyövän yhteydessä keltaisuus syntyy, kun syöpäkasvain tukkii sapen kulun. Haimasyöpä on vain yksi mahdollinen keltaisuuden aiheuttaja, mutta yleisin pahanlaatuisista taudeista keltaisuuden taustalla.

Tässä kohorttitutkimuksessa etsittiin kasvainmerkkiainetta avuksi keltaisen potilaan ennusteen arviointiin. Tutkitut merkkiaineet ovat TPA, TPS ja TATI ja tutkimuksen seuranta-aika on lähes 25 vuotta. Vastaavanlaista tutkimusta ole tiettävästi aiemmin tehty. Kohortti koostuu potilaista (n=287), joilla sairaalaan tullessa tai sairaalassa todettiin keltaisuus (ikterus) ja / tai sapensalpauma (kolestaasi).

Tulosten mukaan mielenkiintoista on, että seurantakuvaajassa on nähtävissä hyvänlaatuisten tautien joukossa korkeammalla TPA-merkkiaineen pitoisuudella huonompaan selviytymiseen viittaava taipumus ensimmäisten runsaan 10 vuoden aikana, joskaan tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

KERVINEN, MIIKKA J.: Prognostic value of tumor markers TPA, TPS and TATI in benign jaundice and pancreatic cancer

Thesis, 36 pages

Tutors: Matti Eskelinen, professor, Petri Juvonen, docent, Tuomas Selander, M.A.

November 2014

Key words: pancreatic cancer, jaundice, cholestasis, prognosis, tumor marker, TPA, TPS, TATI

Pancreatic cancer is one of the most deadly cancer diseases worldwide and annually causes approximately 250 000 deaths. In Finland there are approximately 900 new cases of pancreatic cancer each year and its incidence is rising as the population grows and ages. Pancreatic cancer is an aggressive disease and long-term survival is rare. The first symptoms of pancreatic cancer may be unspecific and often patients have sought medical attention only because of jaundice (icterus). Jaundice in pancreatic cancer occurs when the cancer tumor blocks the bile flow. There are many diseases that may cause jaundice, but pancreatic cancer is the most common malignant one.

In this cohort study it was assessed if a serum tumor marker had prognostic utility in jaundice. The markers included in this study are TPA, TPS and TATI and the follow-up period is nearly 25 years. As far as is known a study like this has not been conducted before. The study population (n=287) consisted of patients with jaundice and/or cholestasis when admitted to or attending hospital.

Interestingly, in the follow-up graph a suggestion can be seen that benign patients with higher TPA value have worse survival tendency within the first 10 years yet the difference is not statistically significant.

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	6
2 HAIMASYÖVÄN TEOREETTINEN TAUSTA	7
2.1 Epidemiologia	7
2.2 Etiologia	10
2.3 Patogeneesi	13
2.4 Oireet	15
2.4 Diagnostiikka	16
2.4.1 Kliininen tutkimus	16
2.4.2 Kuvantamismenetelmät	18
2.4.3 Kasvainmerkkiaineet	19
2.4.3.1 TPA	20
2.4.3.2 TPS	21
2.4.3.3 TATI	21
2.5 Hoito ja sen vaikutus haimasyövän ennusteeseen	21
2.6 Ennuste	23
3 TUTKIMUSOSA	24
3.1 Tutkimuksen tarkoitus	24
3.2 Aineisto ja menetelmät	25
3.2.1 TPA	25
3.2.2 TPS	26
3.2.3 TATI	26
3.3 Tulokset	28
4 POHDINTA	31
LÄHTEET	32

TERMEJÄ

cut-off	= rajoitus, rajaus, raja-arvo, tässä seurantatutkimuksessa käytettiin mediaaniarvoa
ikävakioitu tiheysluku	= <i>Age-standardized rate</i> eli ASR on tunnusluku, joka kuvaa tiivistetysti ilmaantuvuutta tai kuolleisuutta kohdeväestössä olettaen, että sillä olisi määrätyn standardin eli vakioväestön mukainen ikärakenne. ASR (W) viittaa maailman, ASR (E) Euroopan ja ASR (N) Pohjoismaiden standardiväestöön (Engholm ym. 2009).
kasvainmerkkiaine	= <i>tumor marker</i> , tuumorimarkkeri, merkkiaine, jonka määrittäviä esim. verestä voidaan käyttää kasvaimen diagnosointiin ja hoidon seurantaan (Nienstedt ja Kellosoalo 2007)
neoplasia	= uudiskasvu, kasvaimen (kasvainten) muodostuminen (Nienstedt ja Kellosoalo 2007)

LYHENTEET

CA	= <i>carbohydrate antigen</i> tai <i>cancer-associated</i> tai <i>cancer antigen</i> , hiilihydraattiantigeeni, esim. kasvainmerkkiaine CA 19-9
CA 19-9	= hiilihydraattiantigeeni, jota erittyy mm. useiden ruuansulatuskanavan syöpien yhteydessä
CEA	= karsinoembryonaalinen antigeeni, <i>carcinoembryonic antigen</i> , antigeeni, jota on normaalisti sikiön suolessa ja jota myöhemmin erittyy useiden syöpien mutta myös esim. suolistotulehdusten yhteydessä (Nienstedt ja Kellosoalo 2007)
TATI	= <i>tumor-associated trypsin inhibitor</i> , haimasyöpään, kohtusyöpään tai munasarjasyöpään viittaava kasvainmerkkiaine (Nienstedt ja Kellosoalo 2007)
TPA	= kudoksen polypeptidiantigeeni, <i>tissue polypeptide antigen</i> , serologinen kasvainmerkkiaine, joka koostuu sytokeratiineista 8, 18 ja 19 (U.S. National Library of Medicine 2009)
TPS	= <i>tissue polypeptide specific antigen</i> , TPA:n M3-spesifi epitooppi (antigeenin osa, johon vasta-aine sitoutuu) (Rydlander ym. 1996)

1 JOHDANTO

Haimasyöpä on tappavimpia syöpätauteja maailmanlaajuisesti, ja vuosittain siihen kuolee noin neljännesmiljoona ihmistä (Parkin ym. 2005). Suomessa haimasyöpään sairastuu vuosittain noin 900 ihmistä (Suomen Syöpärekisteri 2009), ja sen ilmaantuvuus on nousussa väestön määrän kasvaessa ja ikääntyessä (Sand ym. 2009). Haimasyöpä on aggressiivinen tauti, ja pitkäaikainen elossaolo taudin toteamisen jälkeen on harvinaista. Ainut mahdollisesti parantava hoito on kasvaimen kirurginen poisto, mikä ei usein ole enää mahdollista taudin toteamisen hetkellä taudin levinneisyyden, kasvaimen suuren koon tai potilaan muiden pitkäaikaissairauksien vuoksi (Andersson ym. 2004).

Haimasyövän ensioireet voivat olla epämääräisiä, ja usein potilaat hakeutuvat lääkäriin vasta keltaisuuden vuoksi. Haimasyövän yhteydessä keltaisuus syntyy, kun syöpäkasvain tukkii sapen kulun (Nordback ja Vuoristo 2010). Haimasyöpä on vain yksi mahdollinen keltaisuuden aiheuttaja, mutta yleisin pahanlaatuisista taudeista keltaisuuden taustalla.

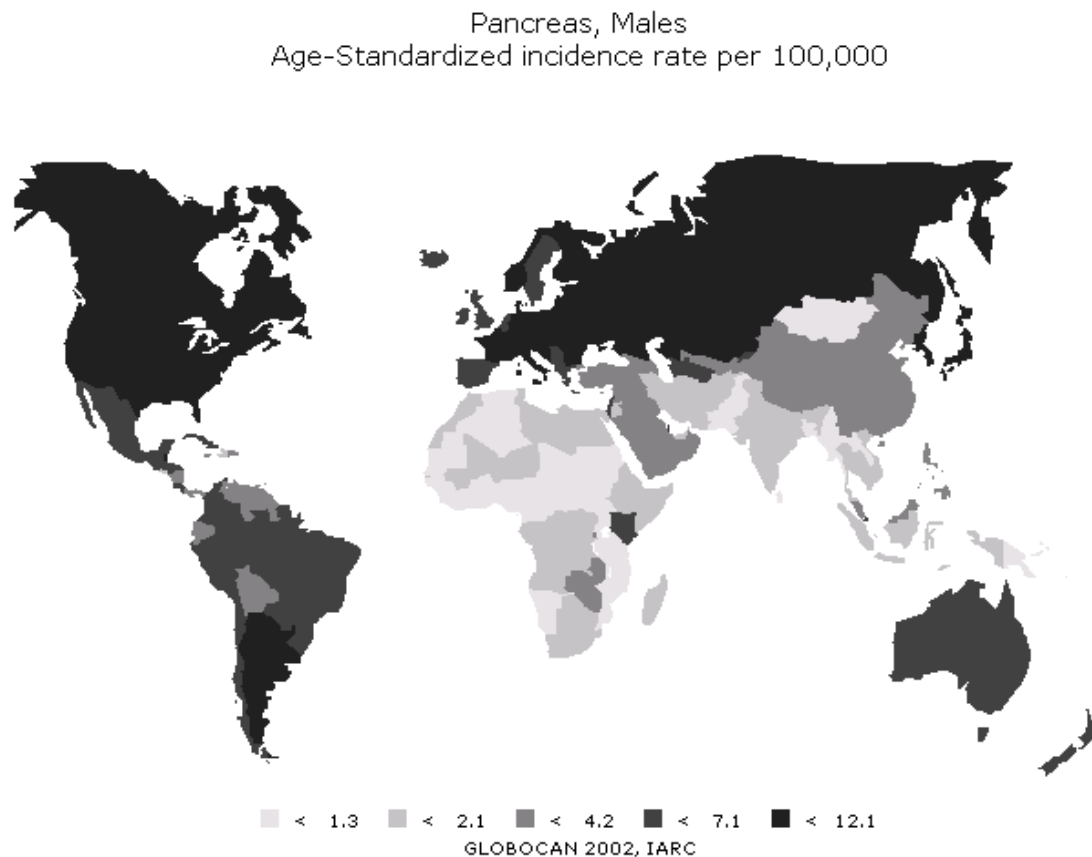
Eri kasvainmerkkiaineita on tutkittu paljon haimasyövän ja muiden tautien diagnostisena apuvälineenä toiveena varhainen ja tarkka pahanlaatuisen taudin toteaminen, mikä mahdollistaisi paremman hoidon ja ennusteen. Muita mahdollisia merkkiaineiden käyttötapoja on ennusteen arviointi, taudin seuranta ja syövän tautiopin tutkimus.

Tässä tutkimuksessa etsittiin kasvainmerkkiainetta avuksi keltaisuuden tutkimiseen ja potilaan ennusteen arviointiin. Tutkimus on mielenkiintoinen pitkän ajan kohortti, jollaista ei aiemmin tiettävästi näillä kasvainmerkkiaineilla ole tehty. Tutkimuksen seuranta-aika on lähes 25 vuotta. Tutkimusaineisto on kerätty joulukuun 1985 ja toukokuun 1988 välisenä aikana ja jälkitarastettu vuonna 2009. Kohortti koostuu potilaista, joilla sairaalaan tullessa todettiin keltaisuus (ikterus) tai sapensalpauma (kolestaasi).

2 HAIMASYÖVÄN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1 Epidemiologia

Maailmanlaajuisesti haimasyöpään kuolee vuosittain 227 000 ihmistä, ja vaikka haimasyöpä on vain 13. yleisin syöpä, on se erittäin huonon ennusteen vuoksi kahdeksanneksi yleisin syöpäkuolinsyy maailmassa. Sukupuolten välinen suhdeluku haimasyövässä on lähellä yhtä. Haimasyöpää ilmenee rikkaissa maissa enemmän kuin vähemmän kehittyneissä valtioissa (kuva 1), mikä luultavimmin heijastaa enemmän kapasiteettia diagnosoida haimasyöpää kuin niinkään syövän etiologiaa. Maailmanlaajuisesti haimasyöpätapauksista ja -kuolemista 61 % esiintyy kehittyneissä maissa. Niissä haimasyövän esiintyvyys (insidensi) ja kuolleisuus on miehillä 7–9 per 100 000 ja naisilla 4,5–6 per 100 000. Kehitysmaissa luvut ovat alhaisemmat (Parkin ym. 2005).



KUVA 1. Miesten haimasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus per 100 000 henkilövuotta (Ferlay ym. 2004)

Yhdysvalloissa haimasyöpä on molemmilla sukupuolilla neljänneksi yleisin syöpäkuoleman aiheuttaja (6 %) ja kymmeneksi yleisin syöpätyyppi (3 %). Yhdysvalloissa oli vuonna 2009 arviolta yhteensä 42 470 uutta haimasyöpätapausta ja 35 240 kuolemantapausta. Vuosien 1990–1991 ja 2005 välisenä aikana naisten haimasyövän kuolleisuus nousi Yhdysvalloissa 1,83 % ja miesten laskenut 1,83 % (Jemal ym. 2009).

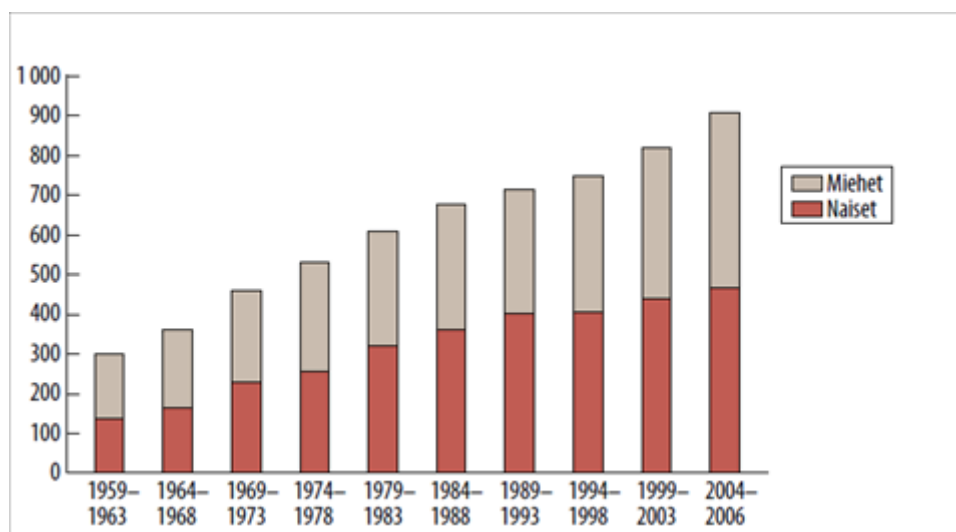
Euroopassa vuonna 2004 haimasyöpä oli kuudenneksi yleisin syöpäkuolinsyy sekä miehillä että naisilla (Boyle ja Ferlay 2005). Kuitenkin Euroopan union alueella vuonna 2006 haimasyöpä oli viidenneksi suurin syöpäkuolinsyy (Ferlay ym. 2007). Kumulatiivinen riski Pohjoismaissa sairastua haimasyöpään alle 75-vuotiaana vuoden 2000 ikävakioituilla arvoilla on 8,4 per 1 000 miestä ja naisilla 6,7 per 1 000. Haimasyövän ilmaantuvuutta ja kuolleisuutta on kuitenkin vaikea arvioida luotettavasti, koska alle 60 % tapauksista vahvistetaan histologisesti ja ruumiinavauksia suoritetaan yhä vähemmän (Nagenthiraja ym. 2007). Pohjoismaissa haimasyövän osuus kaikista uusista syövästä oli miehillä 2,4 % ja naisilla 2,8 % vuosina 2002–2008 (taulukko 1) (Engholm ym. 2009).

TAULUKKO 1. Haimasyövän tärkeimpiä tilastotietoja lyhyesti Pohjoismaissa (Engholm ym. 2009)

	Miehet	Naiset
Uusien syöpien määrä vuodessa (2002–2006)	1601	1703
Maailman standardiväestön mukaan ikävakioitu ilmaantuvuus (2002–2006)	7.4	6.0
Osuus kaikista syövästä (%)	2.4	2.8
Osuus kaikista syövästä ei-melanooma ihosyöpä poissulkien (%)	2.5	2.9
Sairastumisvaara 75 vuoden ikään mennessä (%)	0.9	0.7
Vuotuinen keskimääräinen ilmaantuvuuden muutos viimeisen 10 vuoden aikana (%)	+0.6	+0.5
Syöpäkuolemien määrä vuodessa (2002–2006)	1789	1983
Maailman standardiväestön mukaan ikävakioitu kuolleisuus (2002–2006)	7.9	6.4
Osuus kaikista syöpäkuolemista (%)	5.9	7.0
Syöpäkuoleman vaara 75 vuoden ikään mennessä (%)	0.9	0.7
Vuotuinen keskimääräinen kuolleisuuden muutos viimeisen 10 vuoden aikana (%)	+0.6	+0.5
Elossa olevien syöpää sairastavien ja sairastaneiden määrä 31.12.2006	1312	1481
Syöpää sairastavien ja sairastaneiden määrä 100 000 henkeä kohden 31.12.2006	10	11

Suomessa haimasyöpätapausten määrä on noussut väestön määrän kasvaessa ja ikääntyessä (kuva 2), mutta syövän ikävakioitu ilmaantuvuus tai kuolleisuus (kuva 3) ei ole muuttunut

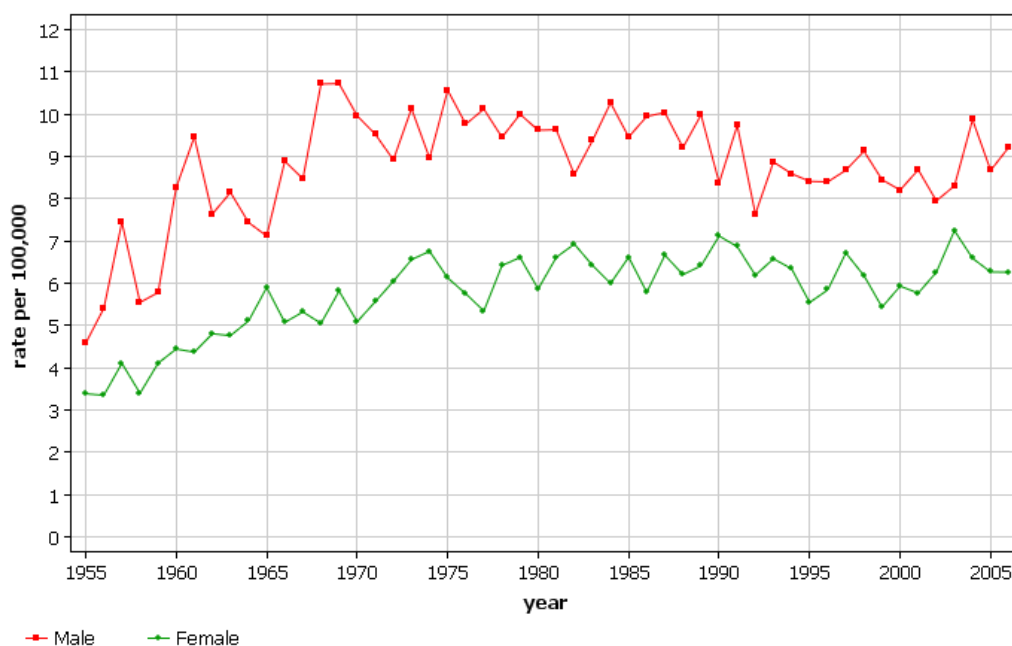
merkittävästi (Suomen Syöpärekisteri, Sand ym. 2009 mukaan). Suomessa todetaan haimasyöpä noin 900 henkilöllä vuosittain (Puolakkainen 2009).



KUVA 2. Uudet haimasyöpätapaukset Suomessa 1959–2006 (Suomen Syöpärekisteri, Sand ym. 2009 mukaan)

Vuonna 2007 haimasyöpä todettiin Suomessa 952 henkilöllä (449 miestä ja 503 naista) ja sen ikävakioitu ilmaantuvuus miehillä oli 9,1 per 100 000 henkilövuotta ja naisilla 6,7 per 100 000 henkilövuotta. Samana vuonna haimasyöpään kuoli 965 henkilöä (440 miestä ja 525 naista) ja haimasyövän ikävakioitu kuolleisuus miehillä oli 9,0 per 100 000 henkilövuotta ja naisilla 6,7 per 100 000 henkilövuotta. Kuopion yliopistosairaalaapiirissä vuonna 2007 haimasyöpä todettiin 160 henkilöllä (79 miestä ja 81 naista), ja sen ikävakioitu ilmaantuvuus miehillä oli 8,2 per 100 000 ja naisilla 5,6 per 100 000 henkilövuotta (Suomen Syöpärekisteri 2009).

Mortality from Pancreas Cancer Finland Age-standardized rate (World) all ages



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 19.8.2009

KUVA 3. Kuolleisuus haimasyöpään Suomessa (World Health Organization 2009)

2.2 Etiologia

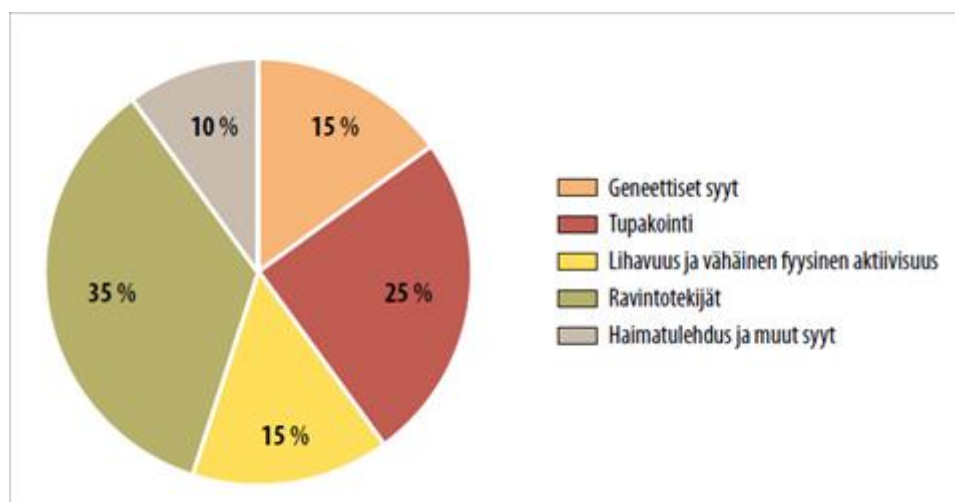
Haimasyövän hoitotulokset ovat kokonaisuutena heikot, minkä vuoksi riskitekijöiden (kuva 4) tunteminen nykyistä paremmin ja niiden ilmaantumisen vähentäminen olisi tärkeää. Erityisten riskiryhmien tarkempi tutkiminen ja seuranta voisi saattaa haimasyöpätapaukset aikaisemmin parantavan hoidon piiriin (Sand ym. 2009).

Kroonisen haimatulehduksen ja haimasyövän välillä on todettu yhteys. Kymmenen vuoden ajan kroonista haimatulehdusta sairastaneilla on havaittu 1,8 %:n kumulatiivinen riski ja 20 vuoden ajan sairastaneilla 4 %:n riski sairastua haimasyöpään. Tuoreemmassa tutkimuksessa kahdeksan vuoden seurannassa 964:stä kroonista haimatulehdusta sairastaneesta henkilöstä 29:lle kehittyi haimasyöpä. Haimasyövän riski liittyyneen muihinkin kuin alkoholista johtuviin kroonisiin haimatulehduksiin (Lowenfels ym. 1993, Otsuki ja Tashiro 2007, Sand ym. 2009 mukaan).

Tupakointi on tunnettu kroonisen haimatulehduksen riskitekijä; se aiheuttaa taudin kehittymisen nuoremmalla iällä ja pahentaa haimatulehdukseen liittyvää umpierityksen vajaatoimintaa. Tupakoijilla on havaittu kaksin- tai kolminkertainen riski sairastua haimasyöpään ja 30 % kaikista haimasyöpätapauksista liittyy tupakointiin. Tupakoinnin lopettaminen pienentää haimasyövän riskin ei koskaan tupakoimattomien tasolle 15 vuodessa (Talamini ym. 1996, Ye ym. 2001, Mulder ym. 2002, Sand ym. 2007, Sand ym. 2009 mukaan).

Runsas alkoholinkäyttö on yhteydessä sekä akuuttiin että krooniseen haimatulehdukseen niin yksilö- kuin väestötasolla (Sand ym. 2007). Alkoholit altistaneet haimasyöväälle myös muilla tavoin. Se edistää haimatulehduksen syntyä ja kliinistä haimatulehdusta heikentämällä immuunivastetta. Alkoholin aiheuttama oksidatiivinen stressi ja alkoholin metaboliitit aiheuttavat haiman soluissa haimatulehdukseen ja haiman sidekudoksen lisääntymiseen johtavia muutoksia, mikä saattaa suurentaa haimasyövän riskiä (Go ym. 2005, Sand ym. 2009 mukaan).

Tyypin II diabeteksella on vuonna 2005 tehdyn 36 tutkimusta sisältäneen meta-analyysin mukaan vaatimaton yhteys haimasyöpään. Hiljattain diagnosoiduilla diabetespotilailla syöpäriski oli 50 % suurempi. Alle neljä vuotta sairastaneilla riskin todettiin olevan 2,1-kertainen ja vähintään viisi vuotta sairastaneilla 1,5-kertainen terveisiin verrattuna (Huxley ym. 2005). Veren suurentuneella glukoosi- ja insuliinipitoisuudella on yhteys kasvaneeseen haimasyöpäriskiin; insuliini ei kuitenkaan liene karsinogeeninen, vaan diabeettinen tila, perifeerinen insuliiniresistenssi ja suurentunut verensokeri voivat olla yhteyden takana. Lyhytkestoinen diabetes on suurempi riskitekijä kuin pitkäkestoinen, mikä viittaa diabeteksen olevan riskitekijän lisäksi haimasyövän ensioire (Giovannucci ja Michaud 2007, Sand ym. 2009 mukaan). 70 %:lla haimasyöpäpotilaista on todettu myös diabetes tai poikkeava glukoosinsieto diagnoosin aikaan. Monesti syöpäleikkauksen jälkeen potilas paranee diabeteksestä. Se tukee ajatusta, että haiman syöpäkasvain aiheuttaa diabetesta ja erittää mahdollisesti jotain diabetogeenista ainetta (Katsumichi ja Pour 2007, Sand ym. 2009 mukaan). Tupakoinnilla ja diabeteksella on synergistinen haimasyövän riskiä lisäävä vaikutus (Hassan ym. 2007).



KUVA 4. Arvio eri riskitekijöiden osuuksista haimasyöpätapauksissa (Go ym. 2005, Sand ym. 2009 mukaan).

Lihavuuden ja tyyppin II diabeteksen vaikutusta haimasyöpään on vaikea erottaa toisistaan, koska ne esiintyvät usein samoilla henkilöillä. Kymmenen etenevää kohorttitutkimusta (joissa yhteensä yli 10 000 potilasta) osoittavat painoindeksin vähintään 30 kg/m^2 suurentavan haimasyövän esiintyvyyttä verrattuna niihin, joilla painoindeksi on alle 25 kg/m^2 . Tutkimuksissa riskisuhde on vaihdellut välillä 1,2–3,0 (Giovannucci ja Michaud 2007). Myös vähäinen fyysinen aktiivisuus on lihavuuden kanssa samanaikaisesti esiintyvä mahdollinen haimasyövän riskitekijä (Michaud ym. 2001).

Perinnöllinen haimatulehdus on harvinainen autosomissa vallitsevasti periytyvä geneettinen sairaus. Se vaikuttaa haiman entsyymituotantoon ja yleisesti jo nuorella iällä aiheuttaa akuutteja haimatulehduksia, kroonisen haimatulehduksen sekä lisää merkittävästi haimasyövän riskiä. Anamneesi paljastaa usein periytyvän haimatulehduksen etiologian, joka voidaan varmistaa geenitestillä (Howes ym. 2004, Whitcomb 2004, Sand ym. 2009 mukaan). Perinnölliselle haimatulehdukselle altistavat geenimuutokset liittyvät haiman tuottaman trypsinogeenin tai sen estäjän mutaatioihin. Useista mutaatioista yleisin Suomessa ja Euroopassa on katioinisen trypsinogeenin R122H mutaatio geenissä *PRSS1*. Toinen yleinen, joskin huomattavasti edellistä harvinaisempi, on trypsinogeeniä inhiboivan *SPINK1*-geenin seriini proteaasi-inhibiittorin mutaatio (N34S) (Whitcomb 2004, Raty ym. 2007). Muita idiopaattiseen ja periytyvään haimatulehdukseen liittyviä geenejä ovat anioininen trypsinogeeni (*PRSS2*) ja *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* eli *CFTR* (Rosendahl ym. 2007). Tupakoinnin

on arvioitu kaksinkertaistavan haimasyöpäriskin perinnöllisessä haimatulehduksessa (Lowenfels ym. 1993).

Perinnöllisen haimatulehduksen lisäksi on muitakin perinnöllisiä sairauksia, joista osaan on liitetty erittäinkin suurentunut haimasyövän riski. Näitä ovat muun muassa Peutz–Jeghersin oireyhtymä (132-kertainen riski), kystinen fibroosi (30-kertainen riski), FAMM (*familial atypical multiple mole melanoma*), perinnöllinen rinta-munasarjasyöpä, suvuttainen adenoma-toottinen polyypitauti (FAP), Lynchin oireyhtymä, ataksia-teleangiektasia sekä von Hippel–Lindaun oireyhtymä (Lynch ym. 2008, Sand ym. 2009).

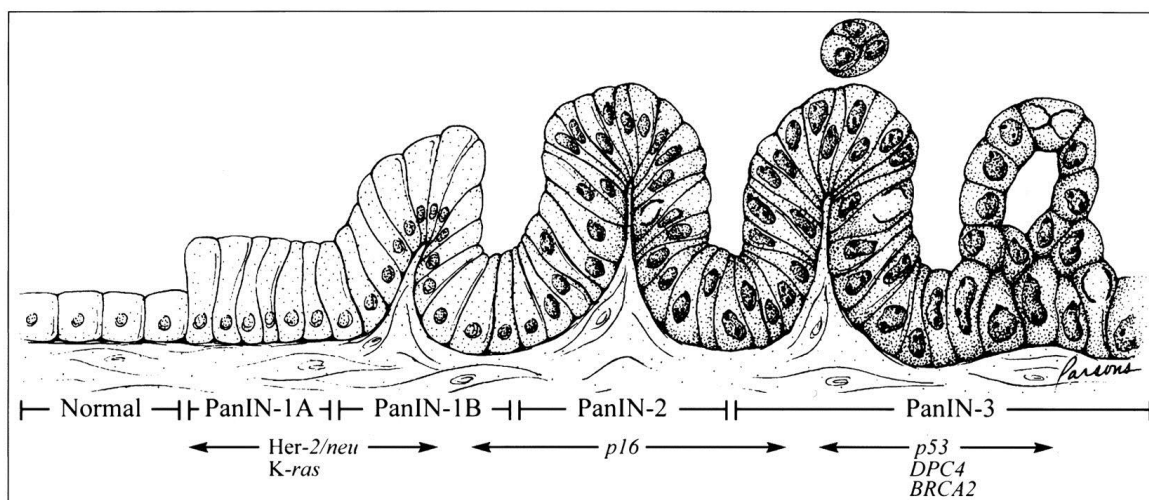
2.3 Patogeneesi

Yleisin haiman syöpä on duktaalinen adenokarsinooma (pahanlaatuinen rauhasepiteelistä lähtöisin oleva tiehytkasvain). Endokriiniset saarekesolukasvaimet ovat hyvin harvinaisia. Näitä ovat insulinooma, gastrinooma, vipooma, glukagonooma, somatostatinooma ja karsinoidi (Puolakkainen 2009). Duktaalisten adenokarsinoomien esiintyvyys on noin 90 % haimasyöivistä ja neuroendokriinisten tuumoreiden ja rauhasrakkulasolukasvainten (*acinar cell carcinoma*) noin 2–5 % (Rosewicz ja Wiedenmann 1997).

Duktaalisista adenokarsinoomista 70 % sijaitsee haiman päässä (*caput pancreatis*), 20 % haiman rungossa (*corpus pancreatis*) ja 10 % haiman hännässä (*cauda pancreatis*). Usein tuumori leviää paikallisesti imutiehityä tai perineuraalista tilaa pitkin haimaa ympäröivään rasvakudokseen. Haiman pään kasvain voi infiltroida pohjukais-suoleen (*duodenum*), mahalaukkuun, sappirakkoon ja vatsakalvolle (*peritoneum*). Haiman rungon ja hännän kasvaimet puolestaan tunkeutuvat maksaan, pernaan ja vasempaan lisämunuaiseen. Lymfaattinen leviäminen läheisiin ja kaukaisiin imusolmukkeisiin näyttää edeltävän veriperäistä leviämistä. Verenkierron kautta syöpä voi levitä (laskevassa järjestyksessä): maksaan, peritoneumiin, keuhkoihin, lisämunuaisiin, munuaisiin, luihin ja aivoihin (Rosewicz ja Wiedenmann 1997).

Duktaalinen adenokarsinooma, kuten monet muutkin pahanlaatuiset sairaudet, saa alkunsa, kun tarvittava määrä mutaatioita tapahtuu tietyissä syöpää aiheuttavissa geneeissä ja vaikutus kumuloituu (Li ym. 2004). Geenit, joissa nämä mutaatiot tapahtuvat, voidaan karkeasti jakaa

kolmeen ryhmään: syöpägeeneihin eli onkogeeneihin, kasvunrajoitegeeneihin eli tuumorisuppressorigeeneihin ja genomia huoltaviin geeneihin (*genome maintenance gene*) (Sohn ja Yeo 2000). Mutaatioiden uskotaan tapahtuvan tietyllä ajoituksella (kuva 5). Duktaalisen adenokarsinooman karsinogeneesiä (syövän syntyä) havainnollistetaan kuvassa 5, jossa normaalin duktaalisen epiteelin muutos etenee kohti invasiivista syöpää. Muutos on jaettu kasvavalle PanIN-asteikolle (PanIN = *pancreatic intraepithelial neoplasia* eli haiman epiteelinsisäinen kasvain) (Li ym. 2004).



KUVA 5. Duktaalisen adenokarsinooman etenemismalli normaalista epiteelistä PanIN-asteikon kautta invasiiviseksi syöväksi ja genimutaatioiden ajoitus (Hruban ym. 2000).

Yleisin onkogeeni haiman tiehytsyövässä on *K-ras* (kuva 5). Sen on todettu aktivoituneen noin 80–90 %:ssa duktaalista adenokarsinoomista (Hruban ym. 1993). Kuitenkin muissa haimasyövissä, rauhasrakkulasolukasvaimissa ja neuroendokriinisissä kasvaimissa, se on todella harvinainen (Kalthoff ym. 1993, Bartz ym. 1996). *K-ras* on mutatoitunut haimasyövässä useammin kuin missään muussa niistä ihmisen syövästä, joilla on todettu yhteys tupakointiin tai alkoholin käyttöön (Malats ym. 1997, Berger ym. 1999). *K-ras*-mutaatoriski onkin alkoholia käyttävillä kolme kertaa korkeampi kuin niillä, jotka eivät käytä alkoholia (Porta ym. 1999).

	Chromosomal location	Alteration frequency (%)
Oncogenes		
K-ras	12p	75–100
HER2/neu	17q	65–70
AKT2	19q	10–20
MYB	6q	10
Tumour-suppressor and genome-maintenance genes		
TP53	17p	40–75
CDKN2A*	9p	27–98
CDKN2A†	9p	27–82
CDKN2B	9p	27–48
MADH4	18q	50–55
FHIT	3p	66–70
RBI	13q	0–10
BRCA2	13q	7–10
STK11	19q	5
MAP2K4	17p	4
ALK5	9q	1
TGFBR2‡	3p	1
TGFBR2§	3p	3
MLH1	3p	3

*p16^{INK4a}, †p19^{ARF}. ‡MSI-. §MSI+. Modified from Mangray S, King TC. Molecular pathobiology of pancreatic adenocarcinoma. *Front Biosci* 1998; **3**: D1148–60, and Sohn TA, Yeo CJ. The molecular genetics of pancreatic ductal carcinoma: a review. *Surg Oncol* 2000; **9**: 95–101.

KUVA 6. Yleisimmin muuttuneet onko- ja tuumorisuppressorigeenit ihmisen haiman adenokarsinoomassa (Mangray ja King 1998, Sohn ja Yeo 2000, Li ym. 2004 mukaan).

Tuumorisuppressorigeenin *p16* on arveltu inaktivoituneen jopa noin 95 %:ssa haimasyövistä (Caldas ym. 1994, Schutte ym. 1997). Tuumorisuppressorigeenin *p53* (tai *TP53*) on todettu inaktivoituneen 50–70 %:ssa haiman adenokarsinoomista. Kuten *K-ras*, myöskään *p53* ei ole mutatoitunut haiman rauhasrakkula- tai neuroendokriinisissä kasvaimissa (Kalthoff ym. 1993, Bartz ym. 1996).

2.4 Oireet

Haimasyöpä diagnosoidaan keskimäärin noin 60-vuotiaalla potilaalla, jolloin oireet ovat kestäneet pari kuukautta ennen taudin toteamista. Harvemmin haimasyöpää todetaan myös jo nuorella aikuisiällä. Ensioireet saattavat olla epäspesifisiä, kuten ylävatsatuntemuksia, kipuja, ruokahaluttomuutta tai heikkoutta. Myöhemmin kehittyä keltaisuus (ikterus), joka todetaan

lääkärintutkimuksessa 80–90 %:lla potilaista. Ikteruksen aiheuttaa sapensalpauma (kolestaaasi), kun kasvain tukkii sappitien (obstruktiivinen ikterus). Haimasyövän sijainti vaikuttaa anatomian mukaisesti oireiden ilmaantumiseen; periampullaarisyöpä tai haiman pään syöpä voi tukkia nopeammin sapen kulun. Muita oireita voivat olla tumma virtsa, vaaleat ulosteet ja kutina, jotka voivat ilmaantua myös ennen ikterusta. Kolmella neljästä potilaasta paino putoaa muutaman kilogramman ennen taudin toteamista. Oksentelu on harvinainen oire. Suolistoon levinneen syövän ensioireet voivat olla maha-suolikanavan verenvuotoon liittyviä (Nordback ja Vuoristo 2010).

2.4 Diagnostiikka

2.4.1 Kliininen tutkimus

Yleistä on, ettei lääkärintutkimuksessa ole muuta poikkeavaa löydöstä kuin keltaisuus. Haimasyöpä voi aiheuttaa haiman eksokriinisen tai endokriinisen haiman vajaatoiminnan. Yli neljänneksellä haimasyöpäpotilaista todetaankin diabetes kahden vuoden kuluessa ennen syöpädiagnoosia. Poikkeava sokerirasituskokeen tulos on vielä yleisempi. Hoikalla potilaalla sappitukoksen yhteydessä voi sappirakko palpoitua. Courvoisier'n löydös (*Courvoisier's law*) on kokemusperäinen sääntö, jonka mukaan kivuttoman keltaisen potilaan laajentuneena palpoitua sappirakko viittaa todennäköisemmin haimasyöpään kuin sappikiveen. Metastasoineissa taudissa voi vasemmassa soliskuopassa (Virchowin imusolmuke) tai navassa (*Sister Mary Joseph nodule*) palpoitua etäispesäke. Metastasointi voi myös aiheuttaa askisteksen muodostumista tai suurentuneen maksan (hepatomegalia) (Nienstedt ja Kellosoalo 2007, Nordback ja Vuoristo 2010).

Laboratoriotutkimuksia käyttäen pyritään yleensä selvittämään keltaisuuden syy ja arvioimaan potilaan yleistilaa. Pieni verenkuvaa ja trombosyytit (PVK+T), tromboplastiiniaika (INR) ja albumiini ovat yleisiä tutkimuksia. Ikteruksen etiologiaan liittyen obstruktiivisessa ikteruksessa alkaalinen fosfataasi (AFOS) on selvästi koholla, kun sitä vastoin transaminaasit ovat vähemmän koholla kuin maksasoluperäisessä ikteruksessa. Obstruktiivisessa ikteruksessa konjugoitunut bilirubiini on koholla (Nordback ja Vuoristo 2010).

Vuosina 1996–2000 haimasyöpä diagnosoitiin Pohjoismaissa keskimäärin 69 vuoden iässä miehillä ja 72 vuoden iässä naisilla (Nagenthiraja ym. 2007). Suomessa vuosina 2003–2007 haimasyöpä Suomen Syöpärekisterin mukaan diagnosoitiin yleisimmin miehillä 70–74 vuoden iässä (76 tapausta ikäryhmässä) ja naisilla yli 85-vuotiaana (90 tapausta ikäryhmässä).

Diagnoosin varmistusmenetelmien hierarkkinen järjestys on:

1. diagnoosi perustuu histologiseen tutkimukseen mukaan lukien ruumiinavausnäytteet sekä leukemian osalta luuytimen ja veren morfologiset tutkimukset
2. sytologinen tutkimus
3. kirurginen löydös (myös endoskopia), ruumiinavaus ilman histologiaa, kuvannuslöydös ja eräät spesifit laboratoriölöydökset
4. kliininen tutkimus (Suomen Syöpärekisteri 2009).

Vuosina 2003–2007 miesten haimasyöpädiagnoosi (ICD-10:n koodi C25) tehtiin Suomessa useimmin histologisesti (taulukko 2). Naisilla diagnoosin tekotavat ovat samassa yleisyysjärjestyksessä kuin miehillä. Kuopion yliopistosairaalapiirissä haimasyöpä diagnosoitiin kirurgisena tai kuvannuslöydöksenä koko maan keskiarvoon verrattuna noin 10 % useammin. Niin ikään yleisimmin diagnoosi määritettiin histologisesti myös Kuopion yliopistosairaalapiirissä (Suomen Syöpärekisteri 2009).

TAULUKKO 2. Haimasyövän tapauksien määrät ja diagnoosin tekotapojen jakaumat (%) keskimäärin vuosina 2003–2007 Suomessa ja Kuopion yliopistosairaalapiirissä (Suomen Syöpärekisteri 2009).

Alue	Sukupuoli	Tapausten määrä	Histologia	Sytologia	Leikkaus, röntgen, jne.	Kliininen tutkimus	Tuntematon
Suomi	M	444	55,2	13,3	20,5	4,4	6,5
	N	495	44,1	14,1	28,1	4,9	8,7
Kuopion alue	M	73	56,0	7,4	29,7	3,3	3,6
	N	77	41,7	10,9	37,3	1,9	3,1

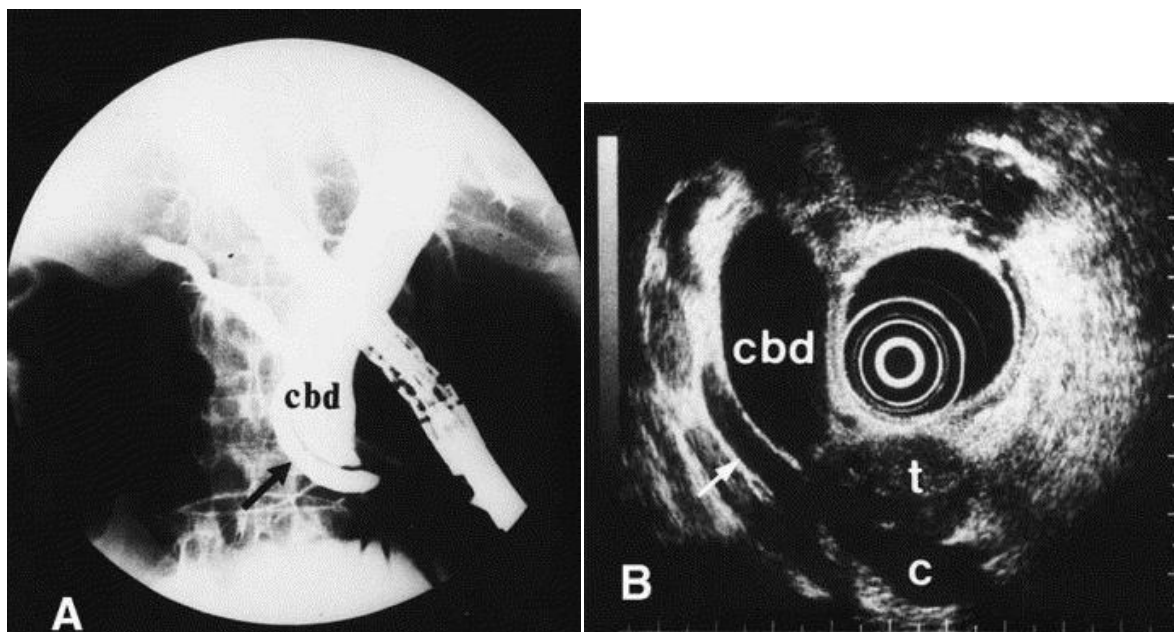
Endoskooppista kaikukuvausta haimakasvainten varhaisessa toteamisessa tutkitaan parhailaan muun muassa Peutz–Jeghersin oireyhtymää sairastavilla potilailla vaiheen 1 kliinisessä tutkimuksessa. Endoskooppista kaikukuvausta ja tarvittaessa ohutneulatutkimusta on käytetty Suomessakin kliinisissä seurantatutkimuksissa, mutta seurannasta ei ole laadittu ohjeita (Sand ym. 2009).

2.4.2 Kuvantamismenetelmät

Obstruktiivisen ikteruksen selvittelynä kuvantamistutkimuksista ensisijainen on ultraäänitutkimus. Sillä voidaan nähdä laajat intra- ja ekstrahepaattiset sappitiet ja iso, monesti kivetön sappirakko, mikä viittaa kasvainperäiseen periampullaarialueen sappitukokseen. Ultraäänitutkimuksella voidaan joskus nähdä itse tuumorikin. ”Kultainen standardi” haiman alueen syövän diagnostiikassa on tietokonetomografia (TT tai CT). Magneettitutkimusta (MK tai MRI) käytetään vähemmän, eikä sen saatavuus ole yhtä hyvä. Epäselvän ekstrahepaattisen kolestaasin selvittelyssä kolangiografia on usein tarpeen – ensisijaisesti magneettikolangiografiana, joka on syrjäyttänyt diagnostisena tutkimuksena invasiiviset (endoskooppinen tai perkutaani transhepaattinen) kolangiografiat (Nordback ja Vuoristo 2010).

Sappi- ja haimateiden röntgentutkimus (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography* eli endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatografia eli ERCP) tarkoittaa kuvausta, jossa varjoaine ruiskutetaan endoskopian yhteydessä sapenjohtimen ja haimatiehyen laskukohtaan papilla Vaterin kautta (Nienstedt ja Kellosalo 2007).

Kaikutähystys (*endoscopic ultrasound examination* eli ultraääniendoskopia) on tähystys, jonka aikana tehdään endoskoopin kärkeen liitetyn ultraäänianturin avulla kaikututkimus (Nienstedt ja Kellosalo 2007).



KUVA 7. Haiman pään (*caput pancreatis*) adenokarsinooma kuvattuna ERCP:lla (A) ja endoskooppisella kaikukuvauksella (B). Haimatiehyt (*ductus pancreaticus*, nuolet) ja sapenjohtin (*ductus choledochus*, cbd) näkyvät molemmilla kuvantamismenetelmillä. Endoskooppisessa ultraäänikuvassa näkyy myös tuumori (t) porttilaskimon (*vena portae hepatis*, c) yhtymäkohdassa (Rosewicz ja Wiedenmann 1997).

2.4.3 Kasvainmerkkiaineet

Kliinisessä käytössä kasvainmerkkiaineista on seerumin CA 19-9 antigeeni (*carbohydrate antigen 19-9*), joka voi tukea haimasyöpädiagnoosia. Kuitenkaan normaali CA 19-9 ei pois sulje haimasyöpää eikä pelkkä kohonnut CA 19-9 tarkoita välttämättä haimasyöpää (Nordback ja Vuoristo 2010). Haima- ja sappitiesyöpäpotilaista seerumin CA 19-9 on koholla 70–80 %:lla (HUSLAB-liikelaitos 2014).

Tässä tutkimuksessa käytetyt kasvainmerkkiaineet *tissue polypeptide antigen* (TPA), *tissue polypeptide specific antigen* (TPS) ja *tumor-associated trypsin inhibitor* (TATI) eivät ole kovin laajassa kliinisessä käytössä haimasyövän diagnostiikassa tai hoidon seurannassa. Pasasen ym. (1993, 1994a, b, 1995) tutkimuksissa saatiin näyttöä niiden käytöstä mahdollisina lisätutkimuksina maksan, haiman ja sappielinten pahanlaatuisten tautien diagnostiikassa. Tässä tutkimuksessa selvitettiin TPA-, TPS- ja TATI-kasvainmerkkiaineiden mahdollisuutta auttaa keltaisen potilaan ennusteen arvioinnissa.

TAULUKKO 3. Haimasyövän serologisten kasvainmerkkiaineiden herkkyys, tarkkuus ja raja-arvot kirjallisuudessa (Eskelinen ja Haglund 1999).

Merkkiaine	Herkkyys (vaihteluväli)	Tarkkuus (vaihteluväli)	Raja-arvo
Glykoproteiinit			
CEA	16–92 %	49–93 %	5,0 ng/ml
POA	17–97 %	65–100 %	ei saatavilla
Sytokeratiinit			
TPA	36–96 %	67–92 %	140–320 U/l
TPS	50–98 %	22–73 %	40–630 U/l
Entsymaattiset proteiinit			
Elastaasi-1	6–100 %	91–96 %	400 ng/dl
TATI	41–95 %	58–64 %	20–31 ug/l
Musiinit			
DU-PAN-2	49–87 %	63–80 %	150 – 200 U/ml
SPAN-1	78–93 %	58–82 %	30 U/ml

CEA = *carcinoembryonic antigen*; POA = *pancreatic oncofetal antigen*; TPA = *tissue polypeptide antigen*; TPS = *tissue polypeptide-specific antigen*; TATI = *tumour-associated trypsin inhibitor*.

TAULUKKO 4. Haimasyövän hiilihydraattiantigeenikasvainmerkkiaineiden herkkyys, tarkkuus ja raja-arvot kirjallisuudessa (Eskelinen ja Haglund 1999).

Merkkiaine	Herkkyys (vaihteluväli)	Tarkkuus (vaihteluväli)	Raja-arvo
CA 19-9	69–93 %	46–98 %	37 U/ml
CA 50	65–96 %	58–73 %	17 U/ml
CA 242	57–83 %	79–90 %	12–30 U/ml
CA 125	45–60 %	76–86 %	35 U/l
CA 195	69–83 %	53–92 %	9 U/ml

2.4.3.1 TPA

Kudoksen polypeptidiantigeeni (*tissue polypeptide antigen*, TPA) on proteiini, jota nopeasti kasvavat kudokset tuottavat (Björklund 1980). Sitä muodostuu solujakautumisen myöhäisessä S-vaiheessa ja G2-vaiheen aikana. Koska antigeenin vapautuminen kuuluu solujakautumiseen, eroaa se monista muista kasvainmerkkiaineista ja osoittaa mahdollisesti kasvaimen nopeaa kasvua tai leviämistä (proliferatiivinen) ennemmin kuin kasvaimen kokoa (Björklund ja Björklund 1957). Siksi pahanlaatuisen kudoksen kasvu voi näkyä kohonneena merkkiainepitoisuutena seerumissa. TPA:n herkkyuden (sensitiivisyys) haimasyövän diagnostiikassa on kuvattu olevan 36–96 % ja tarkkuuden (spesifisyys) 67–92 % (taulukko3) (Eskelinen ja Haglund 1999).

2.4.3.2 TPS

TPS (*tissue polypeptide-specific antigen*) on TPA:n M3-spesifi epitooppi (Björklund ja Björklund 1957). Sitä muodostuu solujakautumisen myöhäisessä S- ja G2-vaiheessa ja vapautuu välittömästi mitoosein jälkeen. Koska nopeasti kasvavat kudokset tuottavat TPA-proteiinia, voi pahanlaatuisen kudoksen kasvu näkyä kohonneena merkkiainepitoisuutena seerumissa. TPS on TPA:n epitooppi, minkä vuoksi se voisi teoriassa olla tarkempi haimasyövän merkkiaine. Kirjallisuudessa TPS:n herkkyys ja tarkkuus ovat vaihdelleet kuitenkin merkittävästi. TPS:n herkkyuden haimasyövän diagnostiikassa on kuvattu olevan 50–98 % ja tarkkuuden 22–73 % (taulukko 3) (Eskelinen ja Haglund 1999).

2.4.3.3 TATI

TATI (*tumour-associated trypsin inhibitor*) on 6000 Da:n kokoinen peptidi, jota tuottaa usea eri kasvain ja solulinja. TATI yhdistettiin aluksi gynekologisiin syöpiin (Stenman ym. 1982). Myöhemmin sen todettiin olevan identtinen haiman sekretorisen trypsiini-inhibiittorin kanssa (Huhtala ym. 1982). TATI:n ilmentyminen syövän yhteydessä näyttäisi liittyvän kasvaimen proteiineja hajottavaan (proteolyyttiseen) aktiivisuuteen. TATI:n herkkyuden haimasyövän diagnostiikassa on kuvattu olevan jopa 85–95 % (taulukko 3), joskin huonompiakin tuloksia on kuvattu. TATI:n tarkkuus on huono haimasyövän yhteydessä, koska sen pitoisuus voi nousta myös hyvänlaatuisten haiman tautien yhteydessä (Eskelinen ja Haglund 1999).

2.5 Hoito ja sen vaikutus haimasyövän ennusteeseen

Syövän hoidon eri vaiheet voidaan yleistäen jakaa seuraaviin aikaväleihin: alkuhoito (1 vuosi), kliininen seurua (3 v) ja paraneminen (5 v). Viisi vuotta syövän toteamisen jälkeen hengissä selvinneitä potilaita pidetään tavallisesti syövästään parantuneita, koska viiden vuoden jälkeen potilaiden kuolleisuus ei ole sen suurempaa kuin väestössä yleensä (Engholm ym. 2009).

Haimasyöpä on hyvin aggressiivinen sairaus, jossa pitkäaikainen elossaolo on harvinaista. Kirurginen resektio on tällä hetkellä ainut potentiaalisesti parantava hoito, mutta haiman ulkopuoliset etäispesäkkeet, verisuoni-invaasio, kasvaimen suuri koko ja hankalat liitännäissairaudet monesti estävät leikkauksen (Andersson ym. 2004). Aiemmin haimasyövän leikkaukseen kelpoisuus usein määritettiin vasta tutkimustarkoituksessa tehdyllä leikkauksella (eksploraatio). Nykyaikaiset kuvantamismenetelmät ovat mahdollistaneet haimasyöpäpotilaiden leikkauksen edeltävän (preoperatiivisen) luokittelun leikkaukseen kelpoiseen (operaabeli), leikkaukseen kelpottomiin (inoperaabeli) ja rajatilatapauksiin (*borderline resectable* tai *marginally resectable*). Yleensä rajatapauksiin luokittelu tehdään yhdistäen eri kuvantamislöydöksiä (esim. rajattu paikallinen levinneisyys suuriin verisuoniin tai imusolmukkeisiin) ja joskus laboratoriotutkimuksia. Luokittelu voi vaihdella hoitoyksiköittäin (Springett ja Hoffe 2008). Rajatapauksissa kasvaimen reuna-alueisiin voidaan pyrkiä vaikuttamaan preoperatiivisella säde-kemohoidolla (neoadjuvanttihoito, *neoadjuvant / downstaging radiochemotherapy*) (Varadhachary ym. 2006, Katz ym. 2008). Kasvaimen leikkaukseen kelpoisuuden lisäksi hoitolinjaan vaikuttavat ennen kaikkea myös potilaan leikkaukseen kelpoisuus ja suostuvaisuus leikkaushoitoon (Nordback ja Vuoristo 2010). On viitteitä, että 40–80 % rajatilaleikattavista potilaista pystyttäisiin leikkaamaan neoadjuvanttihoitoon jälkeen (Ansari ym. 2014).

Periampullaarikasvaimen leikkaushoito on pankreatikoduodenektomia (Whipplen leikkaus), jossa poistetaan haiman pää, pohjukais-suoli (*duodenum*), sappirakko, *ductus choledochus* sekä tyhjäsuolen (*jejunum*) alkuosa. Mahanpöytä (*pylorus*) voidaan säästää tai osa mahalaukusta voidaan poistaa. Jos kasvain on levinnyt pyloruksen suuntaan, poistetaan osa mahalaukusta. Tarvittaessa poistetaan osa viereisistä laskimoista kasvaimen poistamiseksi kokonaan. Klassisen leikattaviin ja leikkaukseen kelpottomiin luokittelun mukaan levinneisyys valtimoon tarkoittaa paikallisesti levinnyttä tautia, eikä valtimoresektiota yleensä tehdä. Poistoleikkauksen jälkeen jäljelle jäänyt haiman runko-osa, sappitie sekä duodenum yhdistetään ohutsuoleen (Nordback ja Vuoristo 2010).

Haiman runko- tai häntäosan kasvaimen leikkaushoito on ns. vasen haimaresektio. Tuolloin häntä ja runko-osa poistetaan suolilaskimoon saakka pernan kanssa. Perna voidaan myös säästää, jos kyseessä on todennäköisimmin hyvänlaatuinen kasvain (Nordback ja Vuoristo 2010).

Periytyvän haimasyövän tapauksessa ennalta ehkäisevää (profylaktista) täydellistä haimanpoistoa voidaan harkita, jos korkeariskinen sukulainen (esimerkiksi periytyvä haimatulehdus) sitä haluaa ja jos haimassa todetaan premaligni muutos (Davis ja Lowy 2000).

Oireenmukaisia (palliativisia) toimenpiteitä voidaan tehdä, jos kasvainta ei poisteta ja potilas kärsii sappi- tai maha-suolikanavan tukoksesta. Sappitiehyeen voidaan endoskooppisesti asettaa sappitiehytproteesi (stentti). Toimenpide voidaan tehdä myös ihon- ja maksan lävitse (perkutaanisti transhepaattisesti, PTD), jos se ei onnistu endoskooppisesti (Nordback ja Vuoristo 2010).

Huonoin, noin muutaman kuukauden ennuste liittyy palliativiseen kirurgiaan tai toimenpiteisiin. Haiman duktaaliossa adenokarsinoomassa viisivuotiseloonjääminen on parhaimmillaan noin 15–25 % tai ilman leikkauksessa löydettyjä imusolmukemetastaaseja jopa 50 %. Toisaalta hyviin leikkaustuloksiin liittyviä histologisia näytteitä uudelleen arvioimalla on todettu diagnoosin olleenkin duktaalisen adenokarsinooman sijaan jokin benignimpi kasvain (Nordback ja Vuoristo 2010).

2.6 Ennuste

Monissa syövässä viisivuotiseloonjääminen on parantunut huomattavasti 30 viime vuoden aikana. Haima- ja keuhkosityövissä elossaoloaika ei kuitenkaan ole erityisemmin parantunut (Jemal ym. 2009). Vain 15 % potilaista selviää diagnoosin jälkeen vuoden elossa (Sant ym. 2003).

Suomen Syöpärekisterin mukaan vuonna 2003–2005 seuratuilla haimasyöpäpotilailla suhteellinen elossaololuku oli vuoden jälkeen miehille 20 % ja naisille 19 %. Viisi vuotta miehistä selvisi elossa 4 % ja naisista 2 % (Suomen Syöpärekisteri 2009).

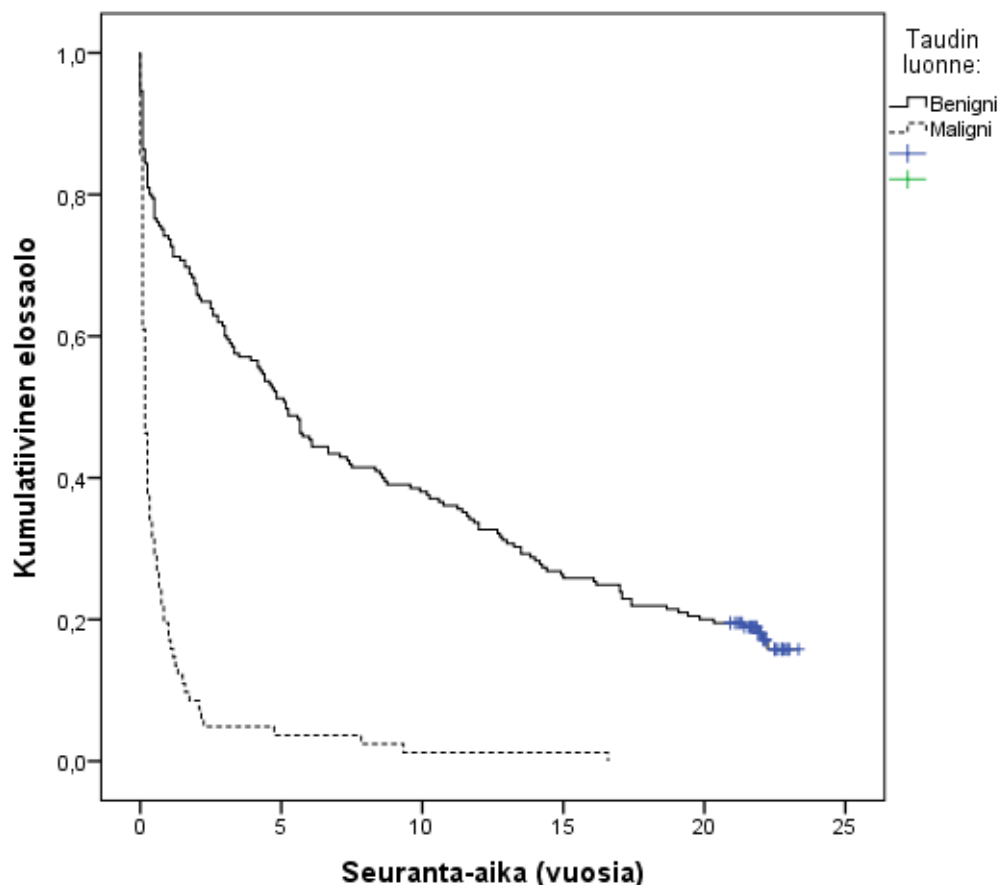
Haiman duktaaliossa adenokarsinoomassa ennusteeseen (prognosiin) vaikuttavia tekijöitä ovat kasvaimen pieni läpimitta, verisuoni- ja imutieinvaasion puuttuminen, puhdas poistomarginaali sekä leikkauksenjälkeinen vähäinen verenvuoto ilman verensiirtotarvetta (Nordback ja Vuoristo 2010).

3 TUTKIMUSOSA

3.1 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää kolmen seerumin kasvainmerkkiaineen – kudoksen polypeptidiantigeeni (*tissue polypeptide antigen*, TPA), *tissue polypeptide specific antigen* (TPS) ja *tumor-associated trypsin inhibitor* (TATI) – käytettävyys keltaisuutta (ikterus) tai sapensalpaumaa (kolestaasi) aiheuttavien sairauksien ennusteen arvioinnissa.

Tutkimuksen seuranta-aika oli pitkä, lähes 25 vuotta (kuva 8). Näin pitkä seuranta-aika vastaavanlaisessa tutkimuksessa on harvinainen.



KUVA 8. Tutkimusjoukon benigniä (205 potilasta, elossaoloajan mediaani 5,2 vuotta (v), 95 % luottamusväli (lv) 4,00–6,34) ja malignia tautia (82 potilasta, elossaoloajan mediaani 2 kuukautta (kk), 95 % lv 0,089–0,244) sairastavien kumulatiivinen elossaolo 25 vuoden seuranta-aikana ($\chi^2 = 119,6$, $p < 0,001$, $df = 1$).

3.2 Aineisto ja menetelmät

Seurantatutkimuksen aineisto perustuu joulukuun 1985 ja toukokuun 1988 välisenä aikana kerättyyn ikteruspotilasaineistoon (Pasanen ym. 1992, 1993, 1994a, b, 1995). Aineistosta on tehty väitöskirja (Pasanen 1991). Potilaskohortti on jälkiseurannassa tarkastettu huhtikuussa 2009. Sen perusteella kaikki malignia tautia sairastavat potilaat ovat kuolleet (n=82) ja benigneitä tautia sairastavista seurantahetkellä oli elossa noin 20 % (kuvat 8, 9, 10 ja 11).

Tutkimuksessa ikteruksen ja / tai kolestaasin aiheuttajista yleisin hyvänlaatuinen (benigni) sairaus oli sappikivitauti ja yleisin pahanlaatuinen (maligni) sairaus oli haimasyöpä (taulukot 5, 6 ja 7), minkä vuoksi tutkielman kirjallisuuskatsaus käsittelee haimasyöpää.

TAULUKKO 5. Benignien (n=201) ja malignien (n=90) tautien kirjo.

<i>Malignit taudit</i>	90
Haimasyöpä	37
Vaterin papillan syöpä	1
Sappiteiden syöpä	20
Sappirakon syöpä	5
Maksasyöpä	2
Muu	25
<i>Benignit taudit</i>	201
Sappikivitauti	91
Akuutti sappirakkotulehdus	27
Akuutti haimatulehdus	7
Krooninen haimatulehdus	4
Benigni maksasairaus	49
Muu	23
	YHTEENSÄ
	291

3.2.1 TPA

Seerumin TPA-konsentraatiot määritettiin käyttäen radioimmunologista menetelmää (*radioimmunoassay*, RIA, Prolifigen RIA kit, AB Sangtec Medical, Bromma, Ruotsi). Määrittäminen

tehtiin valmistajan suositteleman käytännön mukaisesti (Pasanen ym. 1993). Hyvän- ja pahanlaatuisten tautien seurantaryhmät jaettiin kahteen käyttäen kummankin ryhmän TPA-pitoisuuden mediaaniarvoa. TPA-merkkiaineen seerumipitoisuuden mediaani hyvänlaatuisten tautien ryhmässä oli 140 u/l ja pahanlaatuisten tautien ryhmässä 332,5 u/l.

3.2.2 TPS

Seerumin TPS-konsentraatiot määritettiin käyttäen entsyymivälitteistä immunosorbenttimääritystä (ELISA, Beki Diagnostics, Bromma, Ruotsi). Määrittäminen tehtiin valmistajan suositteleman käytännön mukaisesti (Pasanen ym. 1994). Hyvän- ja pahanlaatuisten tautien seurantaryhmät jaettiin kahteen käyttäen kummankin ryhmän TPS-pitoisuuden mediaaniarvoa. TPS-merkkiaineen seerumipitoisuuden mediaani hyvänlaatuisten tautien ryhmässä oli 478 u/l ja pahanlaatuisten tautien ryhmässä 896 u/l.

3.2.3 TATI

Seerumin TATI-konsentraatiot määritettiin käyttäen radioimmunologista menetelmää (Orion Diagnostica, Spectria TATI, Suomi). Määrittäminen tehtiin valmistajan suositteleman käytännön mukaisesti (Pasanen ym. 1994). Hyvän- ja pahanlaatuisten tautien seurantaryhmät jaettiin kahteen käyttäen kummankin ryhmän TATI-pitoisuuden mediaaniarvoa. TATI-merkkiaineen seerumipitoisuuden mediaani hyvänlaatuisten tautien ryhmässä oli 30,6 mg/l ja pahanlaatuisten tautien ryhmässä 29,5 mg/l.

TAULUKKO 6. Tutkimuksen benignien tautien seerurumin TPA-, TPS- ja TATI-arvot.

	TPA				TPS				TATI			
	N	Mean	Std Deviation	Range	N	Mean	Std Deviation	Range	N	Mean	Std Deviation	Range
Cholelithiasis	38	181	183	941	42	634	694	2783	37	80,60	91,49	373,00
Acute cholecystitis	5	120	71	160	5	471	440	898	5	139,66	76,70	190,10
Acute pancreatitis	0	.	.	.	0	.	.	.	1	546,50	.	,00
Chronic pancreatitis	3	166	76	145	3	660	478	867	3	368,43	592,35	1030,10
Benign liver disease	9	344	149	400	10	1806	1164	3501	9	33,03	35,23	113,20
Other benign disease	6	327	427	1090	7	415	322	948	4	30,53	24,84	54,80
Total	61	213	212	1169	67	775	841	4071	59	97,48	162,68	1041,30

N = number of patients

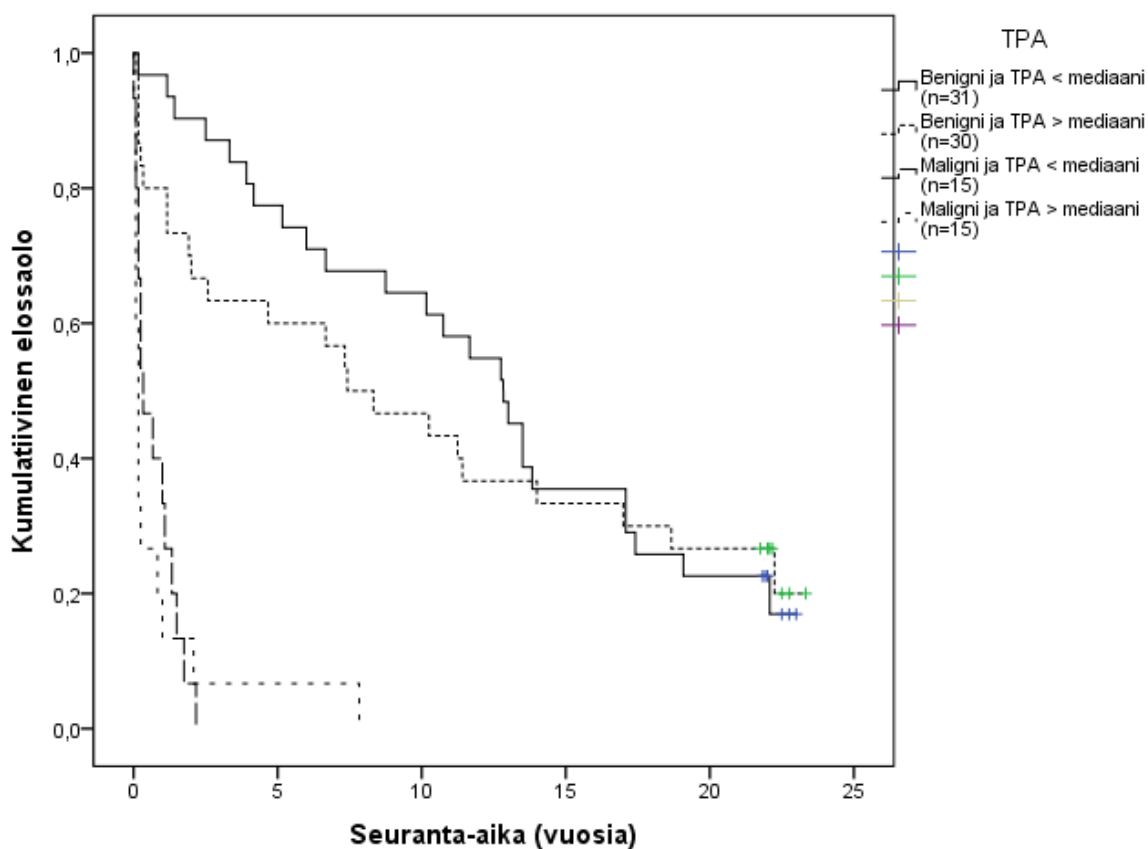
TAULUKKO 7. Tutkimuksen malignien tautien seerurumin TPA-, TPS- ja TATI-arvot.

	TPA				TPS				TATI			
	N	Mean	Std Deviation	Range	N	Mean	Std Deviation	Range	N	Mean	Std Deviation	Range
Pancreatic carcinoma	16	545	721	2942	17	1018	718	2291	12	67,77	99,61	357,80
Cholangiocarcinoma	9	384	499	1574	11	1055	1422	5026	4	74,98	92,14	189,00
Carcinoma of the gallbladder	1	399	.	0	2	746	528	747	0	.	.	.
Other malignancy	7	399	181	510	7	1175	486	1452	5	87,60	91,34	185,40
Total	33	466	564	2952	37	1044	920	5026	21	73,86	92,02	357,80

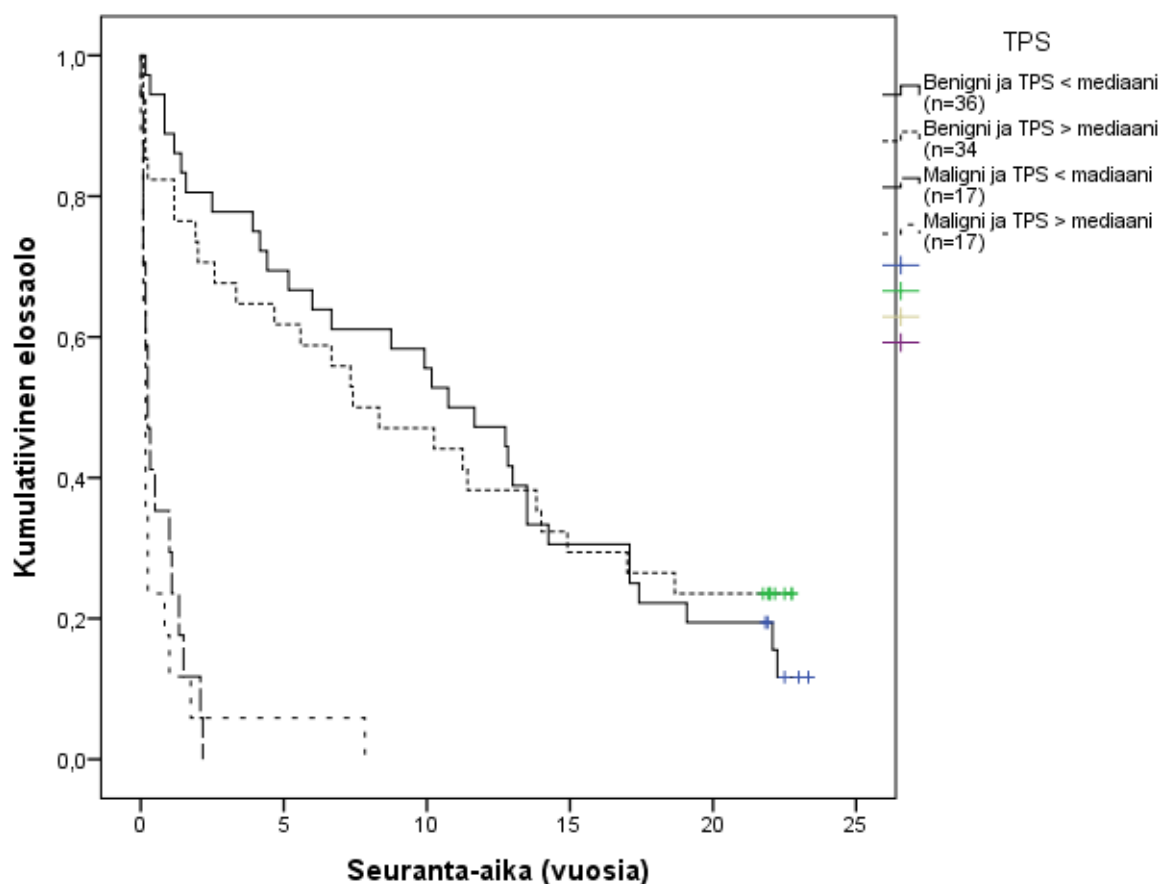
N = number of patients

3.3 Tulokset

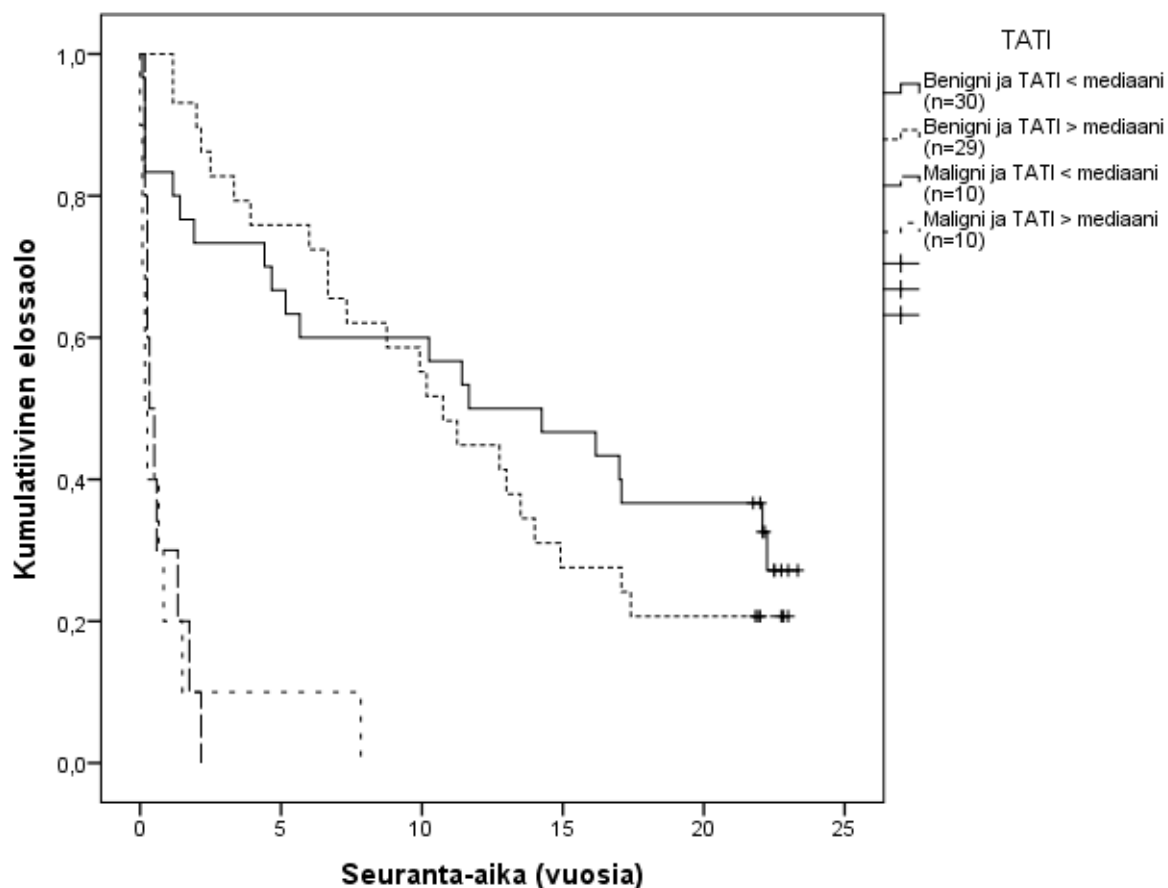
Kuvan 9 hyvänlaatuisten tautien (61 potilasta) TPA-arvon mediaanilla (140 u/l) jaettujen ryhmien elossaolossa ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa ($\chi^2 = 0,160$, $p = 0,689$, $df = 1$). Matalan TPA-arvon ryhmässä mediaanielossaoloaika on 12,9 vuotta (95 % lv 9,944–15,84) ja korkeamman arvon ryhmässä 7,5 vuotta (95 % lv 2,675–12,26).



KUVA 9. Elosaolo benignien (61 potilasta, mediaanin alittavien elossaoloajan mediaani 12,8 v, 95 % lv 10,33–15,33 ja ylittävien 7,4 v ja 2,609–12,23) ja malignien tautien (30 potilasta, mediaanin alittavien elossaoloajan mediaani 4 kk, 95 % lv 0,00–0,807 ja ylittävien 2 kk, 0,092–0,241) TPA-arvon mediaanilla jaetuissa ryhmissä ($\chi^2 = 71,19$, $p < 0,001$, $df = 3$). TPA-arvon mediaani benignien tautien ryhmässä 140 u/l ja pahanlaatuisten tautien ryhmässä 332,5 u/l.



KUVA 10. Elosaolo benignien (70 potilasta, mediaanin alittavien elossaoloajan mediaani 10,8 v, 95 % lv 6,585–14,96 ja ylittävien 7,4 v, 2,298–12,54) ja malignien tautien (34 potilasta, mediaanin alittavien elossaoloajan mediaani 3 kk, 95 % lv 0,026–0,474 ja ylittävien 2 kk, 0,102–0,231) TPS-arvon mediaanilla jaetuissa ryhmissä ($\chi^2 = 77,28$, $p < 0,001$, $df = 3$). TPS-arvon mediaani benignien tautien ryhmässä 478 u/l ja pahanlaatuisten tautien ryhmässä 896 u/l.



KUVA 11. Elossaolo benignien (59 potilasta, mediaanin alittavien elossaoloajan mediaani 11,7 v, 95 % lv 3,727–19,61 ja ylittävien 10,8 v, 8,406–13,09) ja malignien tautien (20 potilasta, mediaanin alittavien elossaoloajan mediaani 4 kk, 95 % lv 0,00–0,721 ja ylittävien 2 kk, 0,00–0,339) TATI-arvon mediaanilla jaetuissa ryhmissä ($\chi^2 = 57,70$, $p < 0,001$, $df = 3$). TATI-arvon mediaani benignien tautien ryhmässä 30,6 mg/l ja pahanlaatuisten tautien ryhmässä 29,5 mg/l.

4 POHDINTA

Tämän tutkimuksen aineisto perustuu joulukuun 1985 ja toukokuun 1988 välisenä aikana prospektiivisesti kerättyyn ikteruksen ja kolestaasin diagnostiikkaa käsittelevään potilaskohorttiin (Pasanen 1991). Kasvainmerkkiaineita käsittelevissä diagnostisissa töissä saatiin näyttöä, että merkkiaineista voi olla hyötyä lisätutkimuksina yhdessä kuvantamis- ja muiden merkkiainetutkimusten kanssa maksan, haiman ja sappielinten pahanlaatuisten tautien diagnostiikassa (Pasanen ym. 1992, 1993, 1994a, b, 1995).

Aiemmin kirjallisuudessa ei tiettävästi ole kuvattu vastaavanlaista seurantatutkimusta. Tehdyssä 25 vuoden ennustetutkimuksessa lähes kaikki pahanlaatuista tautia sairastaneet potilaat kuolivat alle kolmen vuoden kuluessa. Hyvänlaatuista tautia sairastaneiden elossaolo oli noin 20 % 25 vuoden seuruaikana. Ero kuolleisuudessa on merkitsevä (kuva 8).

Mielenkiintoista on, että seurantakuvaajassa on nähtävissä hyvänlaatuisten tautien joukossa korkeammalla TPA-merkkiaineen pitoisuudella huonompaan selviytymiseen viittaava taipumus ensimmäisten runsaan 10 vuoden aikana, joskaan tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä. Myös TPS-merkkiaineen kohdalla suuntaus on lievempänä nähtävissä. Korkeampi kuolleisuus liittyy aivan diagnoosin jälkeiseen aikaan, noin ensimmäiseen vuoteen (kuvat 9 ja 10). Yli 10 vuoden jälkeen eroa ei tullut vaan tilastot tasaantuivat. Myöskään TATI-merkkiaineen pitoisuudella ei tutkimuksessa ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä selviytymiseen. Haimasyövän ennusteen arviointiin tutkitut merkkiaineet eivät sovellu.

TPA-merkkiaineen prognostinen arvo kasvainmerkkiaineena hyvänlaatuisten tautien diagnostiikan yhteydessä vaatii lisää tutkimusta. Tässä tutkimuksessa analysoitiin yleistä kuolleisuutta ja kuolinsyyryhmiä tarkastelemalla tulisi jatkossa selvittää, onko tutkimuksessa nähdyn kuolleisuustrendin taustalla ollut jokin tietty tautiryhmä.

Tämä tutkimus laajentaa tietämystä benignin ja malignin keltaisen potilaan pitkäaikaisseurannasta. Tutkimuksen tulokset koskien tutkittujen kasvainmerkkiaineiden ennustearvoa keltaisen potilaan seurannassa ovat uusia.

LÄHTEET

- Andersson R, Vagianos CE ja Williamson RC. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2004;6:5-12.
- Ansari D, Kervinen M ja Andersson R. Neoadjuvant/Downstaging Radiochemotherapy in Marginally Resectable Pancreatic Cancer. *Hepato-gastroenterology* 2014;61:2291-2294.
- Bartz C, Ziske C, Wiedenmann B ja Moelling K. P53 Tumour Suppressor Gene Expression in Pancreatic Neuroendocrine Tumour Cells. *Gut* 1996;38:403-9.
- Berger DH, Chang H, Wood M, ym. Mutational activation of K-ras in nonneoplastic exocrine pancreatic lesions in relation to cigarette smoking status. *Cancer* 1999;85:326-32.
- Björklund B. On the nature and clinical use of tissue polypeptide antigen (TPA). *Tumor Diagn* 1980;1:9-20.
- Björklund B ja Björklund V. Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cyto-immunological technique; presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1957;10:153-84.
- Boyle P ja Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
- Caldas C, Hahn SA, da Costa LT, ym. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet* 1994;8:27-32.
- Davis B ja Lowy AM. Surgical management of hereditary pancreatic cancer. *Med Clin North Am* 2000;84:749-59.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N ym. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the Nordic Countries, Version 3.4. www.ancr.nu. Association of Nordic Cancer Registries, Danish Cancer Society 2009.
- Eskelinen M ja Haglund U. Developments in serologic detection of human pancreatic adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:833-44.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P ja Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. <http://www-dep.iarc.fr/>. Lyon: IARCPress 2004.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M ja Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
- Giovannucci E ja Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132:2208-25.
- Go VL, Gukovskaya A ja Pandol SJ. Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol* 2005;35:205-11.

Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, ym. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2696-707.

Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, ym. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-61.

Hruban RH, Goggins M, Parsons J ja Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2969-72.

Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, ym. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol* 1993;143:545-54.

Huhtala ML, Pesonen K, Kalkkinen N ja Stenman UH. Purification and characterization of a tumor-associated trypsin inhibitor from the urine of a patient with ovarian cancer. *J Biol Chem* 1982;257:13713-6.

HUSLAB-liikelaitos. HUSLABin tutkimusohjekirja. <http://huslab.fi/ohjekirja/>. 2014.

Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F ja Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-83.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J ja Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009.

Kalthoff H, Schmiegel W, Roeder C, ym. p53 and K-RAS alterations in pancreatic epithelial cell lesions. *Oncogene* 1993;8:289-98.

Katsumichi I ja Pour PM. Diabetes mellitus in pancreatic cancer: is it a causal relationship?. *Am J Surg* 2007;194:S71-5.

Katz MH, Pisters PW, Evans DB, ym. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008;206:833,46; discussion 846-8.

Li D, Xie K, Wolff R ja Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-57.

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, ym. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7.

Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF ja Brand R. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Fam Cancer* 2008;7:103-12.

Malats N, Porta M, Corominas JM, Pinol JL, Rifa J ja Real FX. Ki-ras mutations in exocrine pancreatic cancer: association with clinico-pathological characteristics and with tobacco and alcohol consumption. PANK-ras I Project Investigators. *Int J Cancer* 1997;70:661-7.

Mangray S ja King TC. Molecular pathobiology of pancreatic adenocarcinoma. *Front Biosci* 1998;3:D1148-60.

Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ ja Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286:921-9.

Mulder I, Hoogenveen RT, van Genugten ML, ym. Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1343-53.

Nagenthiraja K, Ewertz M, Engholm G ja Storm HH. Incidence and mortality of pancreatic cancer in the Nordic countries 1971-2000. *Acta Oncol* 2007;46:1064-9.

Nienstedt W ja Kelloso J. MOT sanakirjasto, Lääketiede 2.0a (Lääketieteen termit, Kustannus Oy Duodecim). <http://mot.kielikone.fi/mot/uku/netmot.exe>. Kielikone Ltd. 2007.

Nordback I ja Vuoristo M. Haima. Kirjassa: Roberts P, Alhava E, Höckerstedt K ja Leppäniemi A, toim. Kirurgia. Porvoo: Kustannus Oy Duodecim 2010, s. 514 - 532.

Otsuki M ja Tashiro M. 4. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Intern Med* 2007;46:109-13.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J ja Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

Pasanen P. Clinical evaluation and imaging methods in the diagnosis of icterus and cholestasis. Väitöskirja. Kuopion yliopisto 1991.

Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P ja Penttilä I. Clinical evaluation of tissue polypeptide antigen (TPA) in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Anticancer Res* 1993;13:1883-7.

Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I ja Alhava E. Clinical evaluation of a new serum tumour marker CA 242 in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1992;65:731-4.

Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I ja Alhava E. Diagnostic value of tissue polypeptide specific antigen in patients with pancreatic carcinoma. *Tumour Biol* 1994;15:52-60.

Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I ja Alhava E. Multivariate analysis of six serum tumor markers (CEA, CA 50, CA 242, TPA, TPS, TATI) and conventional laboratory tests in the diagnosis of hepatopancreatobiliary malignancy. *Anticancer Res* 1995;15:2731-7.

Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I ja Alhava E. A prospective study of serum tumour markers carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigens 50 and 242, tissue polypeptide antigen and tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of pancreatic cancer with special reference to multivariate diagnostic score. *Br J Cancer* 1994;69:562-5.

Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I ja Alhava E. Tumour-associated trypsin inhibitor in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994;120:494-7.

Porta M, Malats N, Jariod M, ym. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Lancet* 1999;354:2125-9.

Puolakkainen P. Haimasyöpä. www.terveysportti.fi. Kustannus Oy Duodecim 2009. Päivitetty 8.4.2009.

Raty S, Piironen A, Babu M, ym. Screening for human cationic trypsinogen (PRSS1) and trypsinogen inhibitor gene (SPINK1) mutations in a Finnish family with hereditary pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1000-5.

Rosendahl J, Bodeker H, Mossner J ja Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:1.

Rosewicz S ja Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997;349:485-9.

Rydlander L, Ziegler E, Bergman T, ym. Molecular characterization of a tissue-polypeptide-specific-antigen epitope and its relationship to human cytokeratin 18. *Eur J Biochem* 1996;241:309-14.

Sand J, Lankisch PG ja Nordback I. Alcohol consumption in patients with acute or chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2007;7:147-56.

Sand J, Raty S ja Nordback I. Pancreatic cancer linked to life style and genome. *Duodecim* 2009;125:759-65.

Sant M, Aareleid T, Berrino F, ym. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v61-118.

Schutte M, Hruban RH, Geradts J, ym. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:3126-30.

Sohn TA ja Yeo CJ. The molecular genetics of pancreatic ductal carcinoma: a review. *Surg Oncol* 2000;9:95-101.

Springett GM ja Hoffe SE. Borderline resectable pancreatic cancer: on the edge of survival. *Cancer Control* 2008;15:295-307.

Stenman UH, Huhtala ML, Koistinen R ja Seppala M. Immunochemical demonstration of an ovarian cancer-associated urinary peptide. *Int J Cancer* 1982;30:53-7.

Suomen Syöpärekisteri. Ajantasaiset perustaulukot. <http://www.cancerregistry.fi/tilastot/AID18.html>. 2009. Luettu 24.8.2009.

Talamini G, Bassi C, Falconi M, ym. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;12:131-7.

U.S. National Library of Medicine. Tissue Polypeptide Antigen. MeSH Descriptor Data (2009 MeSH).

http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi?mode=&index=18076&field=all&HM=&II=&PA=&form=&input=. 2009. Luettu 9.7.2009.

Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, ym. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1035-46.

Whitcomb DC. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G315-9.

World Health Organization. WHO Mortality Database.

<http://www.who.int/whosis/mort/download/en/index.html>. 2009.

Ye W, Lagergren J, Nyren O ja Ekblom A. Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden. *Gut* 2001;49:678-81.