

Johanna Arola, Nea Malila, Johanna Laukkarinen, Ville Sallinen ja Helena Isoniemi

Onko valoa näkyvissä maksa- ja haimasyövän hoidossa ja torjunnassa?

Kun esitelmöitsijä haluaa antaa esimerkin syövästä, jolla on huono ennuste, hän valitsee usein haimasyövän. Maksan tai sappiteiden syöpä ei ole juuri paremmassa maineessa. Viiden vuoden suhteellinen elossaololuku (tai viisivuotisenennuste) on maksa-syöpäpotilaalla 8 % ja haimasyöpäpotilaalla 6 % (Suomen Syöpärekisteri, tilastot). Vuositaitain Suomessa todetaan lähes 2 000 haiman, maksan tai sappiteiden syöpää (1). Luvun luotettavuutta kuitenkin häiritsee Syöpärekisteriin tehtävien kliinisten syöpäilmoitusten laskeva trendi. Haimasyövästä vain noin 60 % varmennetaan histologisella tai sytologisella näytteellä. Patologin varmistamien tapauksien pieni osuus vaikuttaa syöpätilastoihin, sillä patologian laboratorioden Syöpärekisteri-ilmoituksista puuttuvat luonnollisesti ne, joista sytologista tai histologista diagnostiikkaa ei ole. Myös kasvaimen alatyypin jää näissä tilanteissa avoimeksi. Arvion mukaan Syöpärekisterissämme on noin 90 % tapauksista, koska Tilastokeskuksen kuolinsyytiedot täydentävät puuttuvaa kliinistä syöpäilmoitusta.

No ovatko syövän hoitotulokset Suomessa yhtenevät? Saako maksa- tai haimasyöpää sairastava potilas yhtä tehokasta diagnostiikkaa ja hoitoa sosioekonomisesta taustasta riippumatta? Sekä maksa- että haimasyövässä koulutustausta jaoteltuna perus-, keskiasteen ja korkeakoulutukseen vaikuttaa potilaiden elossaololukuihin. Vuosina 2013–2017 seuratuilla potilailla syövän aiheuttama ylikuolleisuus oli peruskoulutuksen saaneilla korkeakoulutettui-

hin verrattuna noin 20 % suurempi ja tilastollisesti merkitsevä sekä haima- että maksasyövässä (Suomen Syöpärekisteri, henkilökohtainen tiedonanto, Karri Seppä). Maksasyövän kokonaiselossaololuvuissa ei ollut alue-eroja yliopistollisten sairaaloiden vastualueiden välillä. Haimasyövässä kokonaiselossaololuvut olivat suurimmat Helsingin yliopistollisen sairaalan vastualueella. Sekä koulutustaustalla että alueella oli oma itsenäinen vaikutus potilaiden eloonjäämiseen (Suomen Syöpärekisteri, henkilökohtainen tiedonanto, Karri Seppä).

Haimasyövän hoidossa on myös valtakunnallisen tutkimusaineiston mukaan selkeitä eroja sairaanhoitopiirien välillä Suomessa (2). Haimasyöpäpotilaista suurempi osa valikoituu leikkaushoittoon Helsingin ja Tampereen yliopistolisten sairaaloiden sairaanhoitopiirien alueilla (2). Näissä suuren leikkausmäärän yksiköissä leikkauskuolleisuus ja leikkaushoidon kokonaiskustannukset ovat pienimmät ja kokonaisennuste parempi (3). Useat tutkimukset korostavatkin riittävän leikkausmäärän merkitystä kirurgisen hoidon suunnittelussa ja toteuttamisessa.

Asiantuntijat näkevät kuitenkin valoa myös näissä pahamaineisissa syövässä. Kirurgi voi parantaa potilaan, jos kasvain ei ole ehtinyt levitä, ja päästään kasvaimen täydelliseen poistoon. Haimasyöpä on valitettavan usein jo levinnyt, vaikka leikkauspreparaatista tehtävän arvion perusteella tilanne näyttäisi suotuisalta. Potilasvalintaa hankaloittaa myös kirurgiaan liittyvä komplikaatoriski, joka voi pahimmil-

Maksa- ja haimasyövässä koulutustausta vaikuttaa elossaololukuihin

laan lyhentää potilaan elinaikaa tai estää syöpälääkehoidojen antamisen. Tarvitaankin lisää tutkimusta kasvaimen biologian vaikutuksesta leikkauksen jälkeiseen ennusteeseen; ideaalitulanteessa voisimme ennen leikkausta määrittää, tuleeko potilas todennäköisesti hyötymään (jopa paikallisesti levinneen taudin) leikkaushoidosta vai ei (4).

Löytyy myös anekdoottisia tapauksia, joissa potilas on elänyt levinneen haima- tai sappitiesyövän kanssa jopa kymmenen vuotta (4). Näissä tapauksissa tieto kasvaimen hoitoon vaikuttavasta molekylaarisesta luonteesta on kuitenkin selvinnyt varsin myöhään. Lääkehoidon suhteen onkin aika ottaa mallia esimerkiksi keuhkosityövän parantuneesta diagnostiikasta ja hoidosta (5). Kasvaimen luonne tulisi selvittää mahdollisimman tarkasti, ja pienistäkin kasvainnäytteistä pyrkiä saamaan mahdollisimman kattava informaatio. Tämän toteutumisen edellytys on kliinisten toimintatapojamme muuttaminen. Haima- ja maksasyövästä tulisi ottaa aina kun mahdollista kudosnäyte, jos ei ole mahdollisuutta edetä leikkaukseen. Endoskooppisten kaikkokuvausohjattujen toimenpiteiden kehitys viime vuosina ja tekniikan haltuunotto on auttanut haimasyövän histologisen diagnoosin saamista. Tämä tulee varmasti näkymään viiveellä myös Syöpärekisterin tilastoissa.

Merkittävässä osassa haima- ja maksasyöpää on taustalla mutaatioita, joihin kohdennettua hoitoa ei vielä ole tarjolla, näistä esimerkkeinä valitettavan yleiset *KRAS*- ja *P53*-mutaatiot (6,7). Toisaalta näitäkin syöpiä profiloimalla löytyy alatyyppejä, joihin uudet esimerkiksi immuno-onkologiset hoidot voivat tehot. Kudosnäytteiden tärkeys korostuu tässäkin tilanteessa. Uudet tutkimusmenetelmät hyötyisivät kasvaimen pakastetusta tuoreenäytteestä. Laadukkaat näytteet ja kasvaimen profilointi ovat kiihkeän kansainvälisen tutkimuksen kohteina (8,9), ja mukana näissä lääketutkimuksissa on ollut myös maksa- ja haimasyöpäpotilaita. Uusista molekyylipatologisista menetelmistä on tässä teemanumerossa oma katsaus (Boyd ym. tässä numerossa).

Voimmeko toisaalta vaikuttaa syövän ilmaantuvuuteen? Hepatosellulaarisen karsinooman

kolminkertaistunut ilmaantuvuus miehillä 50 vuodessa johtunee pitkälti väestön lihomisesta ja kasvaneesta alkoholin kulutuksesta. Näihin juurisyihin on tunnetusti vaikea puuttua (10), mutta ehkäpä epäsuotuisan geenitaustan kuten *PNPLA3*-genotyyppin kantajalla (11) kirroosimaksaa tulisi seurata tiiviimmällä intensiteetillä (12). Sekä haima- että maksasyövässä tunnetaan esiasteita, kuten sappiteiden ja haimatiehyen dysplasiaa. Näiden esiasteiden oikea-aikainen tunnistaminen tarjoaisi mahdollisuuden syövän estoon. Primaarista sklerosoivaa kolangiittia (PSC) sairastavan potilaan varhainen maksansiirto suuren kolangiokarsinoomariskin vuoksi on esimerkki maksan puolelta (13). Intraduktaalinen papillaarinen musinootinen neoplasia (IPMN) on puolestaan tunnettu haimasyövän esiaste. Päätiehyen IPMN:n suuri syöpäriski edellyttää leikkausta, jos potilaan yleiskunto sen sallii. Sivutiehyen IPMN:ssä on pieni syöpäriski, ja potilaat käyvät tiiviissä magneettikuvausseurannassa, vaikka valtaosalla tauti ei etenekään syöväksi (14). Oikein ajoitettu kirurgia suuren riskin potilaille voi estää invasiivisen syövän synnyn. Tuore katsaus maksan adenoomien molekylaarisesta luokituksesta ottaa kantaa näiden premalignien muutosten riskiin muuttua syöväksi (Kosunen ym. tässä numerossa).

Suomen Syöpäsäätiö järjesti 47. syöpäsymposiumin 13.–14. helmikuuta 2020. Ensimmäistä kertaa aiheena olivat maksan ja haiman syövät. Lisäksi symposiumissa käsiteltiin paksu- ja peräsuolisyövän maksaetäpesäkkeitä. Tämä tapaaminen keräsi alan kansalliset asiantuntijat moniammatilliseen kahden päivän keskusteluun. Tavoitteena oli diagnostiikan ja hoidon harmonisointi sekä uusimpien menetelmien jalkauttaminen osaksi syöpäpotilaiden diagnostiikkaa ja hoitoa. Tarve näille asiantuntijakeskusteluille on erityisen suuri silloin, kun kohteena on huonoennusteinen syöpä, jossa kehitys parempaan suuntaan on ollut hitaampaa kuin muissa syövyissä. Tämä mini-teemanumero ei kata koko symposiumin sisältöä, mutta nostaa kolme ajankohtaista aihetta, joista Aikakauskirja Duodecimissa ei ole aiemmin kirjoitettu lukijalle omaksi katsaukseksi. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen Syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>.
2. Ahola R, Hölsä H, Kiskola S, ym. Access to radical resections of pancreatic cancer is region-dependent despite the public healthcare system in Finland. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:803–8.
3. Ahola R, Sand J, Laukkanen J. Pancreatic resections are not only safest but also most cost-effective when performed in a high-volume centre: A Finnish register study. *Pancreatology*. 2019;19:769–74.
4. Ahola R, Siiki A, Vasama K, ym. Patients with resected, histologically re-confirmed pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) can achieve long-term survival despite T3 tumour or nodal involvement. The Finnish Register Study 2000–2013. *Pancreatology* 2017;17:822–6.
5. Kaarteenaho R, Sihvo E, Jekunen A. Keuhkosyövän diagnostiikka ja hoito muuttuvat nopeasti – pysymmekö kehityksen mukana ilman keskittämistä? Aikakauskirja Duodecim 2016;132:549–51.
6. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours. Amsterdam: IARC 2019.
7. Seton-Rogers S. KRAS-G12C in the cross-hairs. *Nat Rev Cancer* 2020;20:3.
8. Collins F. Personalized combination therapies yield better cancer outcomes. <https://directorsblog.nih.gov/tag/i-predict/>.
9. Priestley P, Baber J, Lolkema MP, ym. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature* 2019; 575:210–6.
10. Åberg F. Rasvamaksa ei siedä alkoholia. Aikakauskirja Duodecim 2020;136:240–2.
11. Yki-Järvinen H. Alkoholiin liittymättömän rasvamaksataudin (NAFLD) diagnoosi. Aikakauskirja Duodecim 2016;132:2099–106.
12. Negro F. Natural history of NASH and HCC. *Liver Int* 2020;40:72–6.
13. Boyd S, Tenca A, Jokelainen K, ym. Screening primary sclerosing cholangitis and biliary dysplasia with endoscopic retrograde cholangiography and brush cytology: risk factors for biliary neoplasia. *Endoscopy* 2016;48:432–9.
14. Laukkanen J. Haiman IPMN-muutosten diagnostiikka ja seuranta. Duodecim 2019;135:591–7.



JOHANNA AROLA, professori, osastonylilääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus ja Helsingin yliopisto

NEA MALILA, dosentti, Suomen Syöpärekisterin johtaja
Suomen Syöpärekisteri

JOHANNA LAUKKARINEN, professori, ylilääkäri, vastuualuejohtaja
Gastroenterologian vastualue, Tays ja Tampereen yliopisto

VILLE SALLINEN, dosentti, vatsaelinkirurgian erikoislääkäri
Elinsiirto- ja maksakirurgia / Vatsaelinkirurgia
Vatsakeskus, HUS, Hyks

HELENA ISONIEMI, professori, tutkija
HYKS Vatsakeskus

SIDONNAISUUDET

Johanna Arola: Apuraha (Bayer Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer, INCYTE), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (IPSEN, MSD, Novartis, Roche), luottamustoimet (Suomen Syöpäinstituutin tieteellinen neuvottelukunta, jäsen, Lääkäriseura Duodecim, Verkostovalioikunnan puheenjohtaja, Lääkäriseura Duodecim, hallituksen jäsen ja varapuheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (Apurahat terveydenhuollon tutkimustyöhön: VTR, Syöpäjärjestöt, Liv Och Hälsa, HUS Diagnostiikkakeskus Tiederaha, osakkuudet terveydenhuollon yrityksissä: Multipat Oy)

Nea Malila: Luottamustoimet (Kansallisen syöpäkeskuksen ohjausryhmän jäsenyys), muut sidonnaisuudet (Orion yhtymä Oy osakeomistus)

Johanna Laukkanen: Apuraha (Sigrid Juséliuksen tutkimusapuraha), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Cook, Boston Scientific, Medtronic, Mylan, Olympus), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Cook, Boston Scientific, Medtronic, Mylan, Olympus), luottamustoimet (Suomen kirurgiyhdistys (sihteeri 2013–2018), Suomen Gastroenterologiyhdistys (hallituksen jäsen 2013–2017), Suomen Gastrokirurgiyhdistys (hallituksen jäsen 2016–))

Ville Sallinen: Apuraha (Finska Läkaresällskapet, Vatsatautien tutkimussäätiö, Mary och Georg Ehrnrooth's stiftelse, Suomen Gastroenterologiyhdistys ry, Martti I. Turusen muistosäätiön yhdistys, Suomen kirurgiyhdistys, HYKS VTR-rahoitus), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Vantaan Kaupunki, Suomen Gastroenterologiyhdistys ry, Novartis, Helsingin yliopisto, Turun yliopisto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas)

Helena Isoniemi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astella, Roche)