

HAIMAN DUKTAALISEN ADENOKARSINOOMAN ENNUSTE
SUOMESSA: ERI HOITOMUOTOJEN JAKAUMA

Heini Hölsä
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Maaliskuu 2016

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Tutkimusryhmä: Tampereen Haimatutkimusryhmä

HEINI HÖLSÄ: HAIMAN DUKTAALISEN ADENOKARSINOOMAN ENNUSTE
SUOMESSA: ERI HOITOMUOTOJEN JAKAUMA

Kirjallinen työ, 24 s.
Ohjaaja: Apulaisprofessori Johanna Laukkarinen
Tarkastajat: Apulaisprofessori Johanna Laukkarinen, Dosentti Juhani Sand

Maaliskuu 2016

Avainsanat: Haimasyöpä, hoito, alueellinen, ero

Haimasyöpä todetaan useimmiten vasta levinneessä vaiheessa, koska tauti on pitkään oireeton. Ainoa parantava hoito on kasvaimen poisto leikkauksella, mutta se voidaan tehdä vain pienelle osalle potilaista. Oireenmukaisena hoitona käytetään sytostaatti- ja sädehoitoja sekä endoskooppisia ja radiologisia toimenpiteitä.

Tutkimuksessa tarkasteltiin kaikkien Suomessa vuosina 2003 ja 2008 haimasyöpään sairastuneiden potilaiden eri hoitomuotoja ja niiden eroja yliopistollisten sairaaloiden erityisvastuualueiden välillä. Tulokset on kuvattu mediaanina ja vaihteluvälinä. Tilastollisina menetelminä käytettiin Mann-Whitney U - ja Kruskal-Wallis -testejä.

Tulosten perusteella haimasyöpävän hoitolinjoissa on Suomessa alueellisia eroja. Esimerkiksi Helsingin yliopistosairaanhoitopiirisä (HYKS) 16,7 % ja Turun yliopistosairaanhoitopiirissä (TYKS) vain 5.6 % alueen potilaista hoidettiin kasvaimen poistavalla leikkauksella ($p = 0,003$). Hoitolinjoissa on myös tapahtunut muutoksia vuosien 2003 ja 2008 välillä.

Kaikilla haimasyöpäpotilailla tulisi olla yhtäläinen mahdollisuus päästä leikkaushoidon arvioon, koska muuta parantavaa hoitoa ei ole. Siksi hoito tulisi keskittää suuren volyymin yksiköihin, joissa todennäköisesti saavutettaisiin paras asiantuntemus hoitolinjoista.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti.

SISÄLTÖ

1 Johdanto	1
1.1 Epidemiologia	1
1.2 Etiologia	1
1.3 Oireet	2
1.4 Diagnostiikka.....	3
1.5 Hoitomuodot.....	4
1.5.1 Kirurgiset hoidot.....	4
1.5.2 Onkologiset hoidot	6
1.5.3 Endoskooppiset ja radiologiset hoidot.....	8
1.5.4 Muut hoidot	9
1.6 Ennuste	9
1.7 Tutkimuksen tarkoitus ja tavoitteet	10
2 Käsittely	10
2.1 Aineisto ja menetelmät.....	10
2.2 Tulokset.....	12
3 Pohdinta	17
3.1 Tulosten arviointi	17
3.2 Aineiston ja menetelmien arviointi	20
3.3 Johtopäätökset	21
Lähteet.....	23

1 Johdanto

1.1 Epidemiologia

Haimasyöpä on maailmanlaajuisesti 12. yleisin syöpä (GLOBOCAN). Useimmiten haimasyövällä tarkoitetaan haiman duktaalista adenokarsinoomaa (PDA), jonka osuus haimasyövistä on 85–90 % (Hidalgo ym. 2015, Ryan ym. 2014). Haimasyövän esiintyvyys vaihtelee eri rotujen välillä (Roberts ym. 2013), ja jo 30 vuoden ajan muihin syöpiin suhteutettuna se on ollut suurempi kehittyneissä maissa ja miehillä (Ryan ym. 2014). Maailmanlaajuisesti haimasyövän arvioitu ilmaantuvuus on 178 161 (2,4 % kaikista syövistä), kuolleisuus 173 827 (3,7 % kaikista syöpäkuolemista) ja 5 vuoden elossaolo-osuus 114 434 (4,4 / 100 000) (GLOBOCAN). Haimasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla ja sairastuneiden mediaani-ikä on 71-vuotta (Ryan ym. 2014). Suomessa uusia haimasyöpiä diagnosoitiin vuosina 2008–2012 vuosittain 1057 (miehet 513 ja naiset 544) ja sen osuus kaikista syövistä oli miehillä 3,4 % ja naisilla 3,8 %. Haimasyöpäkuolemia oli vuosittain miehillä 473 ja naisilla 524, ja niiden osuudet kaikista Suomen syöpäkuolemista olivat miehillä 7,8 % ja naisilla 9,6 %. Vuosina 2009–2011 diagnosoitujen potilaiden suhteelliset elossaolo-osuudet olivat vuoden kohdalla 25 % (miehet) ja 27 % (naiset) sekä viiden vuoden kohdalla 5 % (miehet) ja 7 % (naiset). Taulukossa 1 on esitelty suomalaisia haimasyöpätalastoja yliopistosairaalakaupeungeittain vuosilta 2008–2012. (NORDCAN).

1.2 Etiologia

Haimasyövän etiologia on suurimmaksi osaksi tuntematon, mutta joitakin riskitekijöitä on saatu kartoitettua. Noin 25–30 % sairastuneista on tupakoitsijoita, ja tupakoivilla on 2,5–3,6-kertainen riski sairastua haimasyöpään tupakoimattomaan väestöön verrattuna. (Kiviluoto 2013). Elintavoista myös runsaasti kolesterolia ja tyydyttyneitä rasvahappoja sisältävä ruokavalio sekä ylipaino saattavat lisätä haimasyövän riskiä (Kiviluoto 2013, Roberts ym. 2013). Muita mahdollisia riskitekijöitä ovat krooninen haimatulehdus, maksakirroosi, alle kaksi vuotta kestänyt tyypin II diabetes ja perinnöllinen haimatulehdus. 5-10 %:lla haiman adenokarsinoomaan sairastuneista todetaan siihen perinnöllinen taipumus, ja haimasyöpä liittyy myös joihinkin muihin perinnöllisiin tauteihin. (Kiviluoto 2013). Mikäli lähisuvussa on 1, 2 tai 3 haimasyöpään sairastunutta, sairastumisriski on 2-, 6- tai 30-

kertainen normaaliväestöön verrattuna (Ryan ym. 2014). Mikäli lähisuvussa on neljä haimasyöpään sairastunutta, sairastumisriski nousee 57-kertaiseksi (Kiviluoto 2013).

Taulukko 1: Suomalaisia haimasyöpätilastoja yliopistokaupungeittain

	Helsinki	Tampere	Kuopio	Turku	Oulu	Koko Suomi
Ilmaantuvuus	348	242	164	155	143	1057
Miehet	168	118	78	71	75	513
Naiset	180	124	86	84	68	544
Osuus syövästä						
Miehet	3,6 %	3,1 %	3,5 %	3,2 %	4,0 %	3,4 %
Naiset	3,8 %	3,6 %	4,1 %	4,0 %	4,0 %	3,8 %
Haimasyöpäkuolemat	324	231	152	149	138	997
Miehet	153	108	71	68	71	473
Naiset	171	123	81	81	67	524
Osuus syöpäkuolemista						
Miehet	8,6 %	7,2 %	7,2 %	7,4 %	8,6 %	7,8 %
Naiset	9,8 %	9,0 %	9,6 %	9,6 %	10,0 %	9,6 %
Elossaolo 1 v	337	-	-	-	-	
Miehet	175					25 %
Naiset	162					27 %
Elossaolo 5 v	35	-	-		-	
Miehet	19					5 %
Naiset	16					7 %

1.3 Oireet

Haimasyövän tavallisimmat oireet ovat laihtuminen (51–89 %), ylävatsakipu (39–78 %) ja selkäkipu (27 %) (Roberts ym. 2013, MnIntyre & Winter 2015). Ikterusta eli keltaisuutta on vain 54 %:lla, ja sen yleisyys haiman pään karsinoomissa on kolminkertainen rungon ja hännän karsinoomiin verrattuna. Vaikka ikterus on ensioire vain 20 %:lla potilaista, se on kahdella kolmanneksella potilaista tutkimuksiin hakeutumisen syy. (Roberts ym. 2013). Lisäksi potilailla voi esiintyä kutinaa (11 %), pahoinvointia tai oksentelua (13 %) ja rasvaripulia (Roberts ym. 2013, MnIntyre & Winter 2015). 80 %:lla potilaista maksa on suurentunut ja askitesta eli nesteen kertymistä vatsaonteloon on 10–20 %:lla (Roberts ym. 2013).

1.4 Diagnostiikka

Vielä ei ole olemassa sellaista diagnosointikeinoa, jolla haimasyöpä voitaisiin todeta varhain, oireettomassa vaiheessa. Oireiden jo ilmetessä huolellinen esitietojen keräys ja nykytilan tutkiminen ovat edelleen tärkeimpiä tutkimuksia oikean diagnoosin asettamiseksi. Ikteerisillä potilailla bilirubiinin ja plasman alkalisen fosfataasin pitoisuudet ovat merkittävästi lisääntyneet, mutta usein myös aminotransferaasipitoisuudet ovat jonkin verran suurentuneet. Heillä keltaisuuden syyn selvittäminen aloitetaan useimmiten vatsan ultraäänitutkimuksella, jolla yritetään selvittää, aiheutuuko keltaisuus maksansisäisestä vai maksan ulkopuolisesta tekijästä. Maksan ulkoiset syyt, joista tyypillisimpiä ovat sappitiekivi, sappitiesyöpä tai haimasyöpä, aiheuttavat sappiteiden laajenemista. (Korkeila ym. 2012). Mikäli ultraäänitutkimuksessa herää epäily haimakasvaimesta, jatketaan tutkimuksia tietokonetomografialla (TT), jolla käytössä olevista tutkimusmenetelmistä päästään parhaaseen herkkyyteen (90 %) ja tarkkuuteen (95 %). (Roberts ym. 2013). Siinä haimasyöpä saadaan erottumaan normaalikudoksesta parhaiten myöhäisessä valtimovaiheessa, jolloin se näkyy ympäröivää kudosta heikommin tehostuvana hypovaskulaarisena muutoksena. Lisäksi sekundaarisina muutoksina voi näkyä haima- ja sappiteiden laajentumaa tai tukkeumaa, haiman hännän surkastumista tai alueen laskimoiden kaventumista ja tukkeutumista. (Korkeila ym. 2012). Toisinaan itse kasvain ei näy, mutta sekundaaristen merkkien perusteella herää epäily kasvaimesta.

Tietokonetomografian lisäksi haimasyövän diagnostiikassa ja levinneisyyskartoituksessa voidaan tarvittaessa käyttää endoskooppista ultraääntä (UÄE), endoskooppista retrogradista kolangiopankreatografiaa (ERCP), magneettikuvausta (MRI) ja harvoin positroniemissiotomografiaa (PET). Jos epäily haimasyövästä on vahva TT:n perusteella ja kasvain on kuvauksen perusteella paikallinen eli arvioidaan olevan leikkaushoidon piirissä, ei kudoksenäytteitä tarvita, vaan edetään suoraan leikkaushoitoon. Jos diagnoosi on epävarma tai jos katsotaan kasvaimen olevan leikkaushoidon ulottumattomissa ja suunnitellaan palliatiivista onkologista hoitoa, tarvitaan kudoksenäyte. Tämä voidaan ottaa neulanäytteenä ultraääniohjauksessa tai harjasolunäytteenä ERCP-tutkimuksen yhteydessä. Näytteen avulla pyritään selvittämään, onko kyseessä haimasyöpä vai esimerkiksi krooninen haimatulehdus, autoimmuunihaimatulehdus tai muu syöpä, jotka voivat myös aiheuttaa haimamuutoksia. (Kiviluoto 2013, Korkeila ym. 2012). Myös CA 19-9 -antigeenin määrittystä voidaan käyttää diagnosoinnin apuvälineenä (Korkeila ym. 2012, McIntyre & Winter 2015, Roberts ym. 2013). Tämän merkkiaineen pitoisuus on suurentunut 80 %:lla haimasyöpäpotilaista, ja diagnosoinnin lisäksi sitä käytetään hoitovasteen arvioinnissa ja taudin seurannassa. Myös muut kuin syövän

aiheuttamat tukokset voivat kuitenkin aiheuttaa merkkiaineen pitoisuuden nousua, joten arvo kannattaa ainakin epäselvissä tapauksissa kontrolloida keltaisuuden laukaisun jälkeen. (Korkeila ym. 2012). Usein lopullinen haimasyöpä diagnoosi saadaan vasta leikkauksessa poistetusta kasvainalueesta. Jos leikkauksessa epäillään etäpesäkkeitä, voidaan tästä ottaa jääleikkeenä näyte jonka patologi tarkistaa heti, ja ratkaisut leikkauksessa voidaan tehdä tämän mukaan. Hyvistä kuvantamismenetelmistä huolimatta pahanlaatuisen kasvaimen ja tulehduksellisen muutoksen erottaminen toisistaan voi välillä olla hyvinkin haastavaa (Kiviluoto 2013, Korkeila ym. 2012, Roberts ym. 2013).

1.5 Hoitomuodot

1.5.1 Kirurgiset hoidot

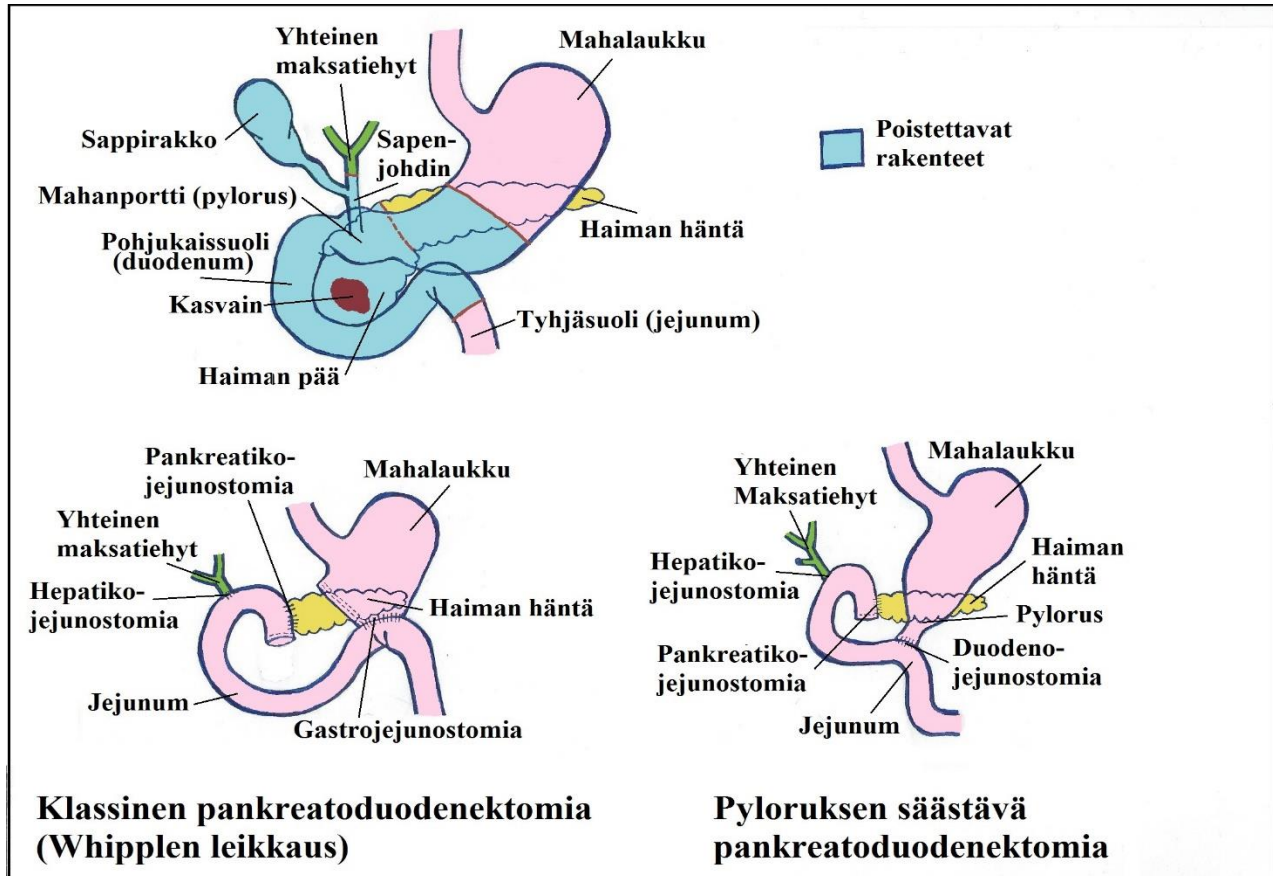
Haimakasvaimen radikaali kirurginen poisto on toistaiseksi ainoa mahdollinen kuratiivinen eli parantava hoito. Se voidaan mahdollisesti tehdä, mikäli kasvain ei ole lähettänyt etäpesäkkeitä kauemmas eli metastasoinut eikä kasva läpi eli infiltoi retroperitoneaalitilaan tai ympäröi isoja valtimoita. (Kiviluoto 2013). Kasvaminen laskimorakenteisiin, tyypillisesti maksan porttilaskimoon tai suolilievaskimoon, ei yleensä rajaa potilasta pois leikkaushoidosta, vaan leikkaus pyritään toteuttamaan poistamalla osa laskimosta. Kasvaimen kirurginen poisto voidaan tehdä vain 10 -20 %:lle todetuista haimasyöpäpotilaista ja heistäkin 90 % silti kuolee taudin uusimisen tai leviämisen vuoksi. (Hidalgo ym. 2015).

Jos kyseessä on haiman päässä sijaitseva kasvain, tehdään tyypillisesti haiman pään ja pohjukais-suolen poisto (pankreatoduodenektomia eli Whipplen leikkaus). Siinä poistetaan haiman pää, pohjukaisuoli, maksan ulkoiset sappitiet, sappirakko, poikittaisen paksusuolen suoliliepeen vatsakalvon etulehti, osa vatsapaitaa ja haiman pään alueelliset imusolmukkeet. Klassisessa Whipplen leikkauksessa näiden lisäksi poistetaan myös mahalaukun alaosa, mutta leikkaus voidaan tehdä myös mahalaukun eli pyloruksen säästävänä. (Kiviluoto 2013, Korkeila ym. 2012, Rätty ym. 2012). Lopuksi tehdään neljä suoliliitosta (Rätty ym. 2012). Whipplen leikkauksen tyypit on esitetty kuvassa 1. Niiden vaikutuksesta potilaan ennusteeseen ei ole osoitettu eroa (Ryan ym. 2014).

Jos kasvainta on haimassa laajemmin, voidaan poistaa koko haima (totaalipankreatektomia). Tällöin leikkaukseen usein liitetään myös pernan poisto. Toisaalta jos haimasta osa säästyy, saatetaan välttää vaikeahoitoiselta diabetekselta ja haiman eksokriiniselta vajaatoiminnalta. Jos kasvain sijaitsee

haiman rungossa tai hännässä, poistetaan tämä haiman loppuosa (distaalinen pankreatektomia), alueelliset imusolmukkeet ja yleensä lisäksi perna. (Kiviluoto 2013). Haiman pään kasvaimia on onnistuneesti poistettu myös laparoskooppisesti eli tähystämällä. Pääsääntöisesti laajemmat leikkauksen, kuten valtimoiden osapoisto tai kauempana sijaitsevien imusolmukkeiden poisto, eivät paranna potilaan ennustetta. (Ryan ym. 2014).

Tyypillisimpiä Whipplen leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita ovat viivästynyt mahalaukun tyhjentyminen (jopa 33 %), verenvuoto sekä haimaliitoksen vuoto eli haimafisteli, joista kliinisesti merkittäviä on n. 10 %:lla potilaista (Räty ym. 2012). Suurissa haimakirurgiaan perehtyneissä yksiköissä leikkauskuolleisuus on vähäistä. Whipplen leikkaukseen liittyvät komplikaatiot ovat kuitenkin edelleen merkittävä haaste, vaikka niitä on voitu keskittämällä ja tekniikoiden kehittämällä vähentää. (Donahue & Reber 2015, Kiviluoto 2013, Räty ym. 2012). Nykyään ajatellaan, että Whipplen leikkauksia pystytään turvallisesti tekemään niissä yksiköissä, joissa tehdään vuosittain yli 20 leikkausta. On myös tärkeää, että näissä yksiköissä on saatavilla riittävä ympärivuorokautinen tuki ja haimasyövän hoitoon perehtynyt tiimi, jossa kaikki tarvittavat erikoisalajat ovat edustettuina. (Räty ym. 2012).



Kuva 1: Haiman pään syövän tyypilleikkaukset

Välillä hyvistä kuvantamistutkimuksista huolimatta syövän levinneisyydestä ei saada tarkkaa tietoa ilman vatsaontelon tähystysleikkausta. Joissain tapauksissa kuvantamistutkimusten perusteella kasvain vaikuttaa paikalliselta, jolloin usein lähdetään tekemään kasvaimen radikaalia poistoa, mutta leikkauksen aikana selviää, ettei parantavaa leikkausta pystytäkään tekemään. Kuratiivisten leikkauksien lisäksi monille parantavan hoidon ulkopuolelle jääneille haimasyöpäpotilaille voidaan kuitenkin tehdä erilaisia palliatiivisia eli oireita helpottavia leikkauksia. Esimerkiksi sappitieohituksella voidaan tarvittaessa laukaista potilaan ikterus ja ohutsuolen ohitusleikkaus voi helpottaa syövän aiheuttaman pohjukaissuolen tukoksesta johtuvia oireita. (Korkeila 2012, Roberts ym. 2013, Stark & Hines 2015).

1.5.2 Onkologiset hoidot

Sädehoitoa ja solunsalpaajahoitoja voidaan käyttää paikallisten kasvainten leikkauksen liitännäishoitona eli adjuvanttihoitona (Hidalgo ym. 2015, Roberts ym. 2013). Solunsalpaajahoidoissa on perinteisesti käytetty gemsitabiinia, joka estää DNA-synteesin tarvitsemaa ja deoksinukleotideja tuottavaa ribonukleotidireduktaasientsyymiä, tai fluorourasiilia, joka vaikuttaa solun jakautumiskierron G1- ja S-vaiheisiin (Elonen & Tolonen 2015). Fluorourasiiliin kuitenkin liittyy vakavia haittavaikutuksia merkittävästi enemmän kuin gemsitabiiniin (Khawaja ym 2014, Korkeila ym. 2012). Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että radikaalin leikkauksen jälkeen 6 kk ajan annettu solunsalpaajahoito joko gemsitabiinilla tai fluorourasiililla parantaa elinajan ennustetta kuukausilla (Ryan ym. 2014). Sen sijaan radikaalin leikkauksen jälkeisen sädehoidon hyödystä ei olla vielä päästy yksimielisyyteen. Solunsalpaajahoitoon liitetyn sädehoidon on osoitettu estävän syövän paikallista uusimista tehokkaammin kuin pelkkä solunsalpaajahoito, mutta vaikutuksesta kokonaisennusteeseen tai syövän leviämiseen etäpesäkkeinä ei ole varmuutta. (Khawaja ym. 2014, Ryan ym. 2014). Viime vuosina on myös kehitetty elimistön immuunijärjestelmään kohdistuvia lääkkeitä, joilla yritetään leikkauksen jälkeen parantaa elimistön immuunivastetta haimasyöpää vastaan. Näillä hoidoilla ei kuitenkaan vielä ole saatu merkittävää vaikutusta elinajan ennusteeseen. (Ryan ym. 2014).

Paikallisesti edenneessä haimasyövässä hoito aloitetaan solunsalpaajilla (tavallisimmin gemsitabiini tai fluorourasiili). Mikäli hoito sujuu hyvin, potilas on hyväkuntoinen ja tauti pysyy kurissa, voidaan solunsalpaajahoitoon mahdollisesti liittää sädehoitoa. Kemosädehoito eli solunsalpaajahoidon ja sädehoidon yhdistelmä on tehokkaampaa kuin kumpikaan erikseen. On kuitenkin tärkeää pohtia

kunkin potilaan tapauksessa hoidosta saatavaa hyötyä, sillä kemosädehoitoon liittyy lähes aina paljon haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, ripulia, vatsakipua, kuumetta, infektoita, veren solujen niukkuutta, mielialaongelmia ja uupumusta sekä lisäksi myöhäishaittoina suoli- ja sappitiehtaumia. Sädehoito on kohdennettava tarkkaan, koska haittavaikutukset lisääntyvät sädetettävän alueen suuruudessa. Myös kasvaimen viereisiä kudoksia on pyrittävä suojaamaan ylimääräiseltä säteilyltä. (Korkeila ym. 2012).

Toisinaan paikallisesti edennyt alun perin leikkaushoidon ulkopuolella oleva kasvain saadaan kemosädehoidolla leikkaushoidon piiriin. Tällöin puhutaan neoadjuvanttihoidosta. (Hidalgo ym. 2015, Takahashi ym. 2015). Toisaalta tutkimuksissa ei toistaiseksi ole pystytty kiistatta osoittamaan, että neoadjuvanttihoidossa kemosädehoito olisi tehokkaampaa kuin pelkkä solunsalpaajahoito (Ryan ym. 2014). Erityisesti ympäröiviin laskimoihin edenneen kasvaimen poisto leikkauksella voi onnistua paremmin kemosädehoidon jälkeen. Sen sijaan valtimorakenteisiin edenneen kasvaimen leikkaushoitomahdollisuuksien parantamisessa kemosädehoidolla ei ole yhtä merkittävää tehoa. (Takahashi ym. 2015).

Levinneen haimasyövän onkologisilla hoidoilla pyritään pidentämään elinaikaa ja helpottamaan potilaan oireita. Jos potilaan yleisvointi on hyvä, solunsalpaajahoitoa voidaan antaa, mikäli maksan, munuaisten ja luuytimen toiminta on riittävää. (Korkeila ym. 2012). Gemsitabiini on pitkään ollut levinneen haimasyövän hoidossa ensilinjan hoito. Solunsalpaajayhdistelmähoidoilla on parempi teho kuin pelkällä gemsitabiinilla, mutta haittavaikutuksia on selvästi enemmän, joten huonokuntoisten ja voimakasoireisten potilaiden hoidossa yhdistelmähoidon hyöty ei ole niin merkittävä. Eri solunsalpaajien yhdistelmiä on kokeiltu parhaan hoitovasteen saamiseksi, mutta toistaiseksi yliverstaista yhdistelmää ei ole löydetty. (Conroy ym. 2011, Korkeila ym. 2012, Ryan ym. 2014). Lupaa via tuloksia on saatu oksaliplatiinin, irinotekaanin, fluorourasiilin ja leukovoriinin yhdistelmällä (FOLFIRINOX), joka parantaa elämänlaatua ja elinajan ennustetta merkittävästi usealla kuukaudella pelkkään gemsitabiiniin verrattuna. (Conroy ym. 2011, Ryan ym. 2014). Myös gemsitabiinin ja proteiiniin sidotun paklitakselin yhdistelmähoidolla elinajan ennuste on parempi kuin pelkällä gemsitabiinilla (Ryan ym. 2014). Levinneen haimasyövän toisen linjan sytostaattihoidosta saattaa olla hyötyä osalle niistä potilaista, joiden tauti on levinnyt ensimmäisen hoidon aikana (Korkeila ym. 2012, Sinn ym. 2015). Elinajan ennuste paranee merkittävimmin niillä potilailla, joiden toimintakyky on hyvä, CA19-9 -pitoisuus matala ja ensilinjan hoito on kestänyt yli neljä kuukautta (Sinn ym. 2015). Sädehoitoa voidaan harkiten käyttää oireita aiheuttavien etäpesäkkeiden pienentämiseen (Korkeila ym. 2012).

1.5.3 Endoskooppiset ja radiologiset hoidot

Endoskooppisia ja radiologisia hoitoja käytetään lähinnä sappitietukoksen aiheuttaman ikteruksen laukaisemiseen ja siten oireiden helpottamiseen (Korkeila ym. 2012, Roberts ym. 2013, Stark & Hines 2015). Endoskooppisessa retrogradisessa kolangiopankreatografiassa (ERCP) sappi- ja haimateihin ruiskutetaan varjoainetta sappiteihin viedyn katetrin kautta duodenoskoopin avulla. Tutkimus tehdään näkö- ja läpivalaisukontrollissa, ja siinä saadaan käsitys sappi- ja haimateiden rakenteesta. Samalla voidaan mm. hoitaa sappi- ja haimateiden kaventumia ja sen myötä laukaista keltaisuutta stentillä sekä ottaa kudosis- tai harjasolunäytteitä. Hyväkuntoisille ja hyväennusteisille potilaille, joiden elinaikaennuste on yli kuusi kuukautta, suositellaan käytettäväksi metalliverkkostenttiä, joka pysyy varmemmin avoimena mutta on huomattavasti muovistenttiä kalliimpi. (Grönroos ym. 2010, Kylänpää & Halttunen 2008). Mikäli potilas on iäkäs ja taudin ennuste on huono, 3-6 kk auki pysyvää muovistenttiä pidetään riittävänä (Bakhru & Kahaleh 2011). ERCP:hen liittyy n. 7 % komplikaatoriski, joka kasvaa toimenpiteiden lisääntyessä. Yleisimpiä komplikaatioita ovat akuutti haimatulehdus, verenvuoto ja puhkeama (Kylänpää & Halttunen 2008). Mikäli potilas aiotaan leikata kasvaimen vuoksi nopeasti, ei sappiteiden stenttaus ole välttämätön, koska ERCP lisää leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita (van der Gaag ym. 2010). Vaikeissa sapenkulkuhäiriöissä potilas kuitenkin usein tarvitsee sappiteiden dreneerausta ennen leikkausta (Kylänpää & Halttunen 2008).

Joskus kasvain tukkii maha-suolikanavan yläosan tai leikkaus muuttaa vatsan anatomisia rakenteita siten, että sappi- tai haimatiehyttukoksen laukaiseminen ei onnistu tai on hankala toteuttaa ERCP:llä. Tällöin sappitietukoksen hoidossa voidaan käyttää perkutaanista transhepaattista katetointia (PTD), jossa ihon ja maksan läpi maksansisäiseen sappitiehyyteen asennetaan stentti. (Grönroos & Saarela 2013, Roberts ym. 2013, Stark & Hines 2015). Molemmat maksan sisällä kulkevat sappiteiden päähaarat voidaan tarvittaessa stentata erikseen, mutta useampien sappiteiden ollessa tukossa PTD:llä harvoin päästään tyydyttävään tulokseen. Korkealla sijaitsevien pahalaatuisten sappitietukosten oireita helpottavassa hoidossa PTD:tä pidetään ensisijaisena ja parhaana menetelmänä. (Grönroos & Saarela 2013). Nykyään myöskään pohjukaissuolen ohitusleikkauksia ei suolitukosriskin vuoksi enää juurikaan tarvitse tehdä ennaltaehkäisevästi, koska tarvittaessa voidaan endoskooppisesti asentaa pohjukaissuoliproteesi (Salminen & Huhtinen 2008). Sen sijaan jos kasvain todetaan leikkauksessa yllättäen olevan parantavan leikkaushoidon ulottumattomissa, yleensä tehdään samalla sappi- ja ruokareitin ohitus. Tämä toimii potilaalla loppuajan hyvänä palliaationa.

1.5.4 Muut hoidot

Haimasyövän huonon ennusteen vuoksi oireiden lievittäminen on monen potilaan hoidon tärkein tavoite. Hoidot eivät tässä tapauksessa välttämättä kohdistu varsinaiseen kasvaimen. Esimerkiksi monet potilaan, joille kasvaimen vuoksi kertyy vatsaonteloon nestettä, saavat oireisiinsa helpotusta askitespuntiosta eli nesteen poistamisesta vatsaontelosta. Joillakin potilailla esimerkiksi etäpesäkkeiden vuoksi nestettä voi kertyä myös keuhkopussiin, mistä voi aiheutua muun muassa hengenahdistusta. Oire voi helpottua, kun neste ylimääräinen neste saadaan poistettua. Erityisesti terminaalivaiheessa riittäväällä kivun hoidolla on potilaalle suuri merkitys. Osa potilaista haluaa kokeilla erilaisia vaihtoehtohoitoja lääketieteellisten hoitojen lisäksi tai niiden sijaan. (Kuolevan potilaan oireiden hoito. www.kaypahoito.fi).

1.6 Ennuste

Vaikka haimasyöpä on melko harvinainen, se on länsimaissa neljänneksi yleisin syöpäkuoleman aiheuttaja. Kokonaisennuste on erittäin huono, koska haimasyöpä useimmiten aiheuttaa oireita vasta levinneessä vaiheessa. (Hidalgo ym. 2015). Diagnostista viivettä voi aiheutua, kun aluksi epäillään jotain muuta sairautta. 70 % potilaista on diagnoosia edeltävän vuoden aikaa käynyt sappitautiepäilyn vuoksi erilaisissa tutkimuksissa. Toisaalta 85 % potilaista hakeutuu ensioireiden jälkeen lääkäriin vasta jopa kuuden kuukauden kuluttua. (Roberts ym. 2013).

Haimasyövän ja etenkin haiman duktaalisen adenokarsinooman huonoon ennusteeseen vaikuttaa erityisesti se, ettei sitä päästä diagnosoimaan tarpeeksi ajoissa, vaan diagnoosivaiheessa tauti on jo levinnyt eikä siten ole enää leikkaushoidolla parannettavissa. Ennusteen parantamiseksi olisikin tärkeää löytää keinoja tunnistaa haimasyöpä jo varhaisessa vaiheessa ja kehittää standardoidut tutkimus- ja hoitomenetelmät, joilla mahdollistetaan kaikkien potilaiden yhdenvertainen hoito kotipaikkakunnasta riippumatta. Tutkimuksien mukaan varhaiset syöpämuutokset kehittyvät invasiivisiksi vasta melko pitkän ajan kuluessa (keskimäärin 17 vuotta) ja johtavat sitten nopeasti kuolemaan 2-3 vuodessa (Hidalgo ym. 2015). Mikäli nämä varhaiset muutokset voitaisiin jollakin menetelmällä todeta, haimasyövän ennuste todennäköisesti paranisi huomattavasti. Useita haimasyöpään liittyviä merkkiaineita on jo löydetty, ja niiden käyttökelpoisuutta kliinisessä työssä tutkitaan jatkuvasti (Hidalgo ym. 2015). Varhaisen diagnoosin lisäksi myös käytetyillä hoitomuodoilla ja niiden oikea-ai-

kaisuudella on merkittävää vaikutusta ennusteeseen. Esimerkiksi niistä potilaista, joilla koko kasvainkudos saadaan leikkauksella poistettua, on viiden vuoden kuluttua elossa vielä noin 20–30%. Tärkeää on myös huomioida loppuvaiheen elämänlaadun parantaminen oireita helpottavilla hoidoilla.

1.7 Tutkimuksen tarkoitus ja tavoitteet

Haimasyövän hoidosta Suomessa ei ole tehty laajempaa tutkimusta eikä tiedetä, onko hoitolinjoissa ja hoitoon pääsyssä Suomessa alueellisia eroja. Haiman duktaalisen adenokarsinooman ennuste Suomessa -tutkimuksen tavoitteena on selvittää haimasyöpänä pidetyn taudin hoitolinjoja koko Suomessa ja tutkia, onko esimerkiksi leikkaukseen pääsevien, adjuvanttihoitoon ohjautuvien leikat-
tujen potilaiden ja pelkkään onkologiseen hoitoon ohjautuvien potilaiden hoidossa viivettä tai osuuksissa eroa eri puolilla Suomea.

Koko tutkimuksen päätarkoituksena on saada käsitys haiman duktaalisen adenokarsinooman kir-
josta (sijainti, TNM, koko, gradus), diagnosointimenetelmistä sekä hoitolinjoista (palliativinen, ku-
ratiivinen, onkologinen, operatiivinen) suhteessa TNM-luokkaan, kokoon ja potilaiden ikään ja pe-
russairauksiin sekä asuinpaikkaan (sairaanhoitopiiriin). Tietoa halutaan saada myös ensimmäisestä
hoidosta (radiologinen, onkologinen, operatiivinen) ja sen aloitukseen kuluvasta ajasta diagnoosin
jälkeen suhteessa asuinpaikkaan sekä elossa olosta suhteessa TNM-luokkaan, hoitolinjoihin ja poti-
laskohtaisiin asioihin (ikä, perussairaudet). Tässä osatutkimuksessa on selvitetty eri hoitomuotojen
jakaumaa Suomessa yliopistosairaanhoitopiireittäin.

2 Käsittely

2.1 Aineisto ja menetelmät

Kyseessä on vuonna 2003 ja vuonna 2008 diagnosoituja haimasyöpäpotilaita koskeva rekisteritutki-
mus, jossa hyödynnettiin Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) Syöpärekisteriä, hoitoilmoi-
tusrekisteriä (HILMO) sekä potilaskertomusten tietoja. Potilaat haettiin Syöpärekisterikeskuksen

rekisteristä C25-koodilla ja ensisijaisesti haettiin HILMO-rekisteristä näiden potilaiden C25-diagnoosia koskevat hoitajakset. Mikäli näitä ei löytynyt, haettiin myös muita hoitajaksoja. Näistä potilaista tilattiin HILMO-haun mukaisista sairaaloista kirurgian, onkologian, radiologian, patologian sekä sytostaattilehdet 6 kuukauden ajalta diagnosointihetken jälkeen. Tutkimuksella oli Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksyntä (nro R12241) sekä Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) lupa nro THL/1854/5.05.00/2012. Projektiin osallistuneet lääketieteen kandidaatit liitettiin tähän lupaan aineiston käsittelijöiksi, ja heille haettiin myös oikeudet käyttää PSHP:n sähköistä ja potilaskertomusarkistoa sekä Pirkanmaan sairaanhoitopiirin arkiston suojatun verkkoaseman tutkimuskansiota.

Koko aineisto käsitti 1927 potilasta. Kukin projektissa mukana ollut tutkija (neljä lääketieteen kandidaattia ja yksi väitöskirjan tekijä) keräsi tiedot noin 400 tutkimukseen soveltuvan potilaan potilasasiakirjoista. Tietojen keräämistä varten tehtiin erillinen kaavake (kuva 2), johon potilasasiakirjojen perusteella merkittiin tutkimuksessa analysoitavat tiedot. Kaavakkeelle täytettiin tiedot haiman ductaalisen adenokarsinooman sijainnista, TNM-luokituksesta, koosta, graduksista, diagnosointimenetelmistä, hoitolinjoista, ensimmäisestä hoidosta ja sen aloitukseen kuluva ajasta sekä potilaan yleistilaan vaikuttavista tekijöistä. Lopuksi kaavakkeelle kerätyt tiedot siirrettiin sähköiseen muotoon excel-tiedostoon Pirkanmaan sairaanhoitopiirin arkistoon suojatulle verkkoasemalle.

Kerätyn aineiston 1927 potilaasta 268 karsittiin pois, koska haimasyöpä oli diagnosoitu muuna vuonna kuin 2003 tai 2008, kyseessä oli muu kuin haimasyöpä tai kyseisen potilaan papereita ei löytynyt HILMO-haun mukaisesta sairaalasta. Tämän lisäksi 279 potilaan tietojen kerääminen on vielä kesken, koska tarvittavat potilaskertomukset eivät ole vielä saapuneet, joten nämäkin potilaat jätettiin tässä kuvattavan analyysin ulkopuolelle. Jäljelle jäävistä 1380 potilaasta karsittiin vielä pois 36, koska heillä haimasyöpä todettiin vasta ruumiinavauksessa. Näiden karsintakriteerien jälkeen tutkimuksen aineistoksi jäi 1344 potilasta.

Kriteerit täyttäneiden potilaiden tiedot koottiin yhteen excel-tiedostoon, joka siirrettiin SPSS tilastokäsittelyohjelmaan. Omassa työssäni tästä aineistosta määritettiin haimasyövän eri alatyypit, eri hoitomuotojen lukumäärät sekä ensimmäisenä annettujen hoitojen lukumäärät. Lisäksi tarkasteltiin myös tehtyjen leikkauksien toimenpidekoodeja, annettuja solunsalpaajalääkkeitä, muita hoitomuotoja ja syitä siihen, miksi hoitoa ei ollut annettu. Lopuksi eri hoitomuotoja tarkasteltiin myös jakamalla aineisto eri vuosien ja yliopistosairaanhoitopiirien mukaan. Saadut tulokset kirjattiin excel-tiedostoon taulukoiksi ja niistä piirretyiksi kuvaajiksi.

Tulokset on kuvattu mediaanina ja vaihteluvälinä. Tilastollisina menetelminä käytettiin Mann-Whitney U - ja Kruskal-Wallis -testejä. P:n arvo <0,05 pidettiin tilastollisesti merkitsevänä.

Kuva 2: Tietojen keräämiseen käytetty kaavake

VUOSINA 2003 JA 2008 TODETUT HAIMASYÖPÄPOTILAAT (C25)			
HETU			täyttäjän nimi
SAIRAALA/TK (jollei esh-tekstejä)/PALTU			
mies		EI KUULU TUTKIMUKSEEN	
nainen		PUUTTUVAT LEHDET, AIKAVÄLI	
1. MIKÄ SYÖVÄN ALATYYPPI			
adenoca	NET	mucinoottinen	
ampullan adenoca			
sappitie	muu,mikä	ei tietoa	
2. SJAINTI			
CAPUT		NAS	
CORPUS		lisätietoa	
CAUDA			
AMPULLA			
		paperaista	GRADUS 1
3. TNM	T		2
	N		3
	M		X
4. KOKO (mm)			
		MILLÄ ARVIOITU	
		UÄ	Muu
		TT	ei tietoa
		ei tietoa	
5. Haimamuutos todettu, pvm			
			PALTU
Ensimmäinen käynti hoitavassa yksikössä, pvm			
			PALTU
Ensimmäinen hoito (rastita eka ruutu), täytä kaikki hoidot			
			PALTU
	leikkaus		pvm
	koodi 1		pvm
	koodi 2		pvm
	koodi 3		pvm
6. PERUSSAIRAUDET			
MCC			
DM			
RRtauti			
FA			
munuaisten vajaatoiminta			
		astma/COPD	
		muu syöpä, mikä	remissiossa
reumasairaus			
dementia			
muu, mikä			
7. EXITUS, pvm			
			KUOLINSYY
			C25
			muu, mikä (icd10-koodi)
PALTU= palveluntuottajan tunnus eli hoitanut taho (esim TAYS 50290)			
2. voi rastittaa myös useampia,huom! haimaperäinen joka ampullassa vai ampullan adenoca			
3. merkitse ensijaisesti se mikä on papereissa ja rasti kohtaan "papereista", jos papereissa ei ole, tee arvio lähteiden (esim. kirjallisuus) perusteella ja ei rasti, jos papereiden perusteella ei pysty määrittämään, laita X jos gradusta ei tiedossa, laita rasti kohtaan X			
5. raksi ensimmäiseen ruutuun, kun ensimmäinen hoito, mutta täytä myös kaikki muut hoidot			
ei kuulu tutkimukseen: papereita on tilattu rekisteriajojen perusteella, jo joukossa voi olla huteja			
Tutkimukseen kuuluu vuonna 2003 tai 2008 diagnosoitu haimasyöpä			
puuttuvat paperit: jos potilaasta ei ole tullutkaan tarvittavia lehtiä (onko,kir, pad, rad, yle-tilattu), merkitse mitä puuttuu tai jos tarvitaan esim. aikaisempia papereita, merkaa myös, jos sairaala, josta tilataan poikkeavaa varsinaisesta			

2.2 Tulokset

Tutkimusaineiston 1344 potilaalla oli haimasyöpänä pidetty tauti. 620 potilaalla se oli todettu vuonna 2003 ja 724 potilaalla vuonna 2008. Kun aineistoa tarkastellaan yliopistosairaanhoidopiirien eli kunkin yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueen mukaan, Helsingin yliopistosairaanhoidopiirissä (HYKS) potilaita oli 353 (26,3 %), Tampereen yliopistosairaanhoidopiirissä (TAYS) 357 (26,7

%), Oulun yliopistosairaanhoidopiirissä (OYS) 227 (16,9 %), Kuopion yliopistosairaanhoidopiirissä (KYS) 211 (15,7 %) ja Turun yliopistosairaanhoidopiirissä (TYKS) 195 (14,5 %). 727 potilaan haimasyövän alatyypin oli saatu histologisesti varmistettua, 569 potilaalla histologisia selvittelyitä ei ollut tehty tai koepalaa ei ollut saatu ja 48 potilaasta ei löytynyt tietoja siitä, oliko histologista varmistusta tehty. Aineistossa olevien pahanlaatuiset haimakasvainten alatyypin tarkempi jakauma on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Haimasyövän alatyypit

	kpl	%
Duktaalinen adenokarsinoma	667	49,60
Ampullan adenokarsinoma	9	0,7
Neuroendokriininen tuumori	28	2,1
Mucinoottinen karsinoma	20	1,5
Sappitiekarsinoma	3	0,2
Määrittelemätön haiman pahanlaatuinen kasvain	569	42,3
Ei tiedossa	48	3,6
Yhteensä	1344	

Tutkimusaineistossa haimasyöpää hoidettiin kirurgisilla, onkologisilla, radiologisilla ja muilla hoitomuodoilla. Niiden jakaumat vuosina 2003 ja 2008 erikseen ja yhdessä sekä ensimmäisenä annetun hoitomuodon kokonaisjakauma on esitetty taulukossa 3. Aineistossa 160 potilaalle oli tehty kasvaimen poistava leikkaus. Näistä 116:lle tehtiin haiman pään ja pohjukaisuolen poisto (ICD-toimenpidekoodi JLC30), 16:lle haiman hännän tai hännän ja rungon poisto (JLC10) ja 8:lle koko haiman poisto (JLC40). Lisäksi 238 potilaalle oli tehty palliatiivisiksi jääneitä leikkauksia, joita olivat pääasiassa sappi- ja ruokareitin ohitusleikkaukset sekä vatsaontelon täyhystysleikkaukset, joissa todettiin, että tauti ei ole operatiivisesti hoidettavissa.

Adjuvanttihoitoa (sytostaatti-, kemosäde- tai sädehoitoa) annettiin 95 (59,4 %) sellaiselle potilaalle, jolle oli tehty kasvaimen poistava leikkaus. Sytostaattihoitoa sai 54,6 % (TYKS) - 65,5 % (KYS) ja sädehoitoa 0 % (OYS) - 27,3 % (TYKS) potilaista. Vuonna 2003 sytostaattihoitojen osuus oli 35,5 % ja sädehoitojen osuus 5,2 %, kun taas vuonna 2008 sytostaattihoitojen osuus oli 75,3 % ja sädehoitojen osuus 11,8 %. Adjuvanttihoitojen alueellinen jakauma vuosina 2003 ja 2008 on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 3: annetut hoidot

	Ensimmäinen hoito		2003		2008		yhteensä	
	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%
Kasvaimen poistava leikkaus	64	4,8	76	12,3	84	11,6	160	11,9
Palliativinen leikkaus	156	11,6	128	20,6	110	15,2	238	17,7
Sytostaattihoito	132	9,8	157	25,3	262	36,2	419	31,3
Kemosädehoito	6	0,4	28	4,5	17	2,3	45	3,3
Sädehoito	17	1,3	26	4,2	16	2,2	42	3,1
Neoadjuvantti	2	0,1	0	0	2	0,28	2	0,15
ERCP	508	37,8	245	39,5	289	39,9	534	39,7
PTD	74	5,5	83	13,4	92	12,7	175	13
Muu/ei tietoa	385	28,6	21	3,4	34	4,7	55	4,1
Ei hoitoa	-	-	135	21,8	166	22,9	301	22,4

Taulukko 4: Adjuvanttihoitojen jakauma yliopistosairaanhoidopiireittäin vuosina 2003 ja 2008

	HYKS		TAYS		OYS		KYS		TYKS											
	2003		2008		2003		2008		2003		2008									
	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%								
Sytostaattihoito	6	23,1	24	72,7	9	49,9	9	45	3	30	8	80	3	27,3	15	83,3	4	57,1	0	0
Kemosädehoito	0	0	0	0	1	4,5	6	30	0	0	0	0	1	9,1	0	0	0	0	2	50
Sädehoito	1	3,8	0	0	0	0	1	5	0	0	0	0	0	0	1	5,6	1	14,3	0	0
Yhteensä	7	26,9	24	72,7	10	54,4	16	80	3	30	8	80	4	36,4	16	88,9	5	71,4	2	50

Kaiken kaikkiaan sytostaattihoitoja sai 419 potilasta (31,2 %). Näistä 85,4 % sai gemsitabiinia joko yksinään tai yhdistettynä johonkin muuhun solunsalpaajalääkkeeseen. Muita yleisimmin käytettyjä sytostaatteja olivat kapesitabiini (9,1 %), 5-fluorourasiili (5 %), oksaliplatiini (3,6 %) ja erlotinibi (3,1 %). Näiden lisäksi yksittäisille potilaille oli annettu jotain muita solunsalpaajalääkkeitä joko yksinään tai yhdistelmähoitona. Yhdelle potilaalle annettiin antiviraalista hoitoa ja yksi potilas sai Interferoni-alfa 2b -hoitoa yksityisellä Docrates-klinikalla. Histologisesti varmentamattomista haimasyöpäpotilaita oli HYKS:n piirissä 46,7 %, TAYS:n piirissä 43,4 %, OYS:n piirissä 25,1 %, KYS:n piirissä 43,6 % ja TYKS:n piirissä 50,8 %. Heistä 19,2 %:lle kuitenkin annettiin sytostaattitai sädehoitoa.

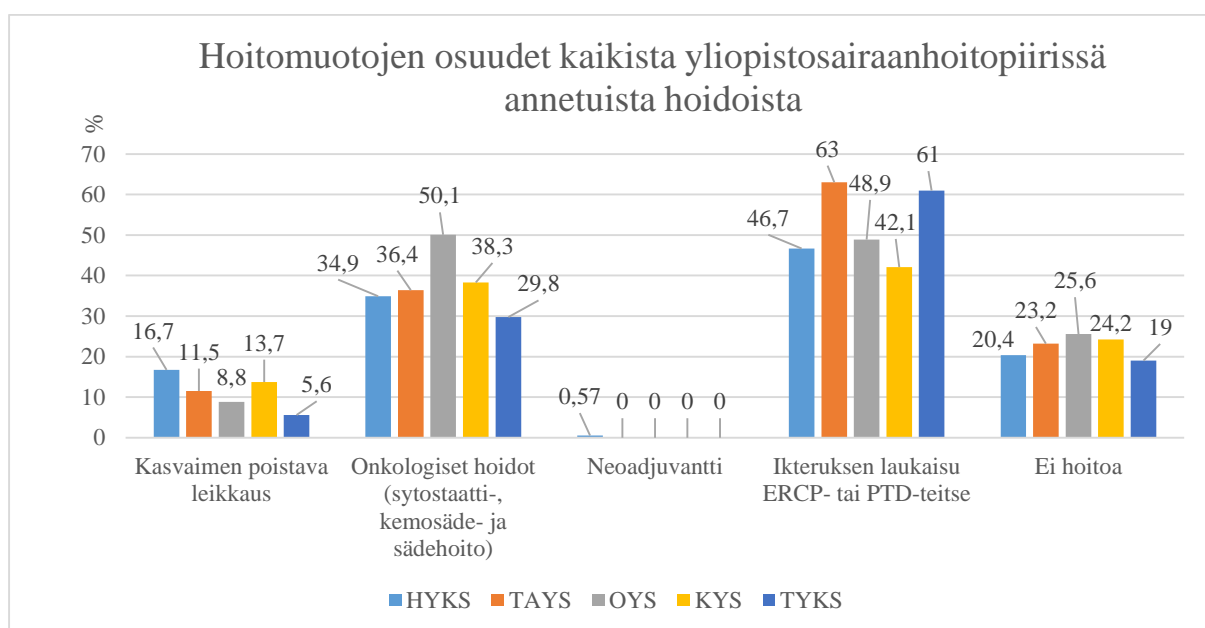
Sappitietukosta oli laukaistu ERCP-toimenpiteessä 534 (39,7 %) potilaalla. Heistä 14,8 %:lla toimenpide uusittiin seuranta-aikana kertaalleen ja 4,9 %:lla kaksi kertaa. PTD-toimenpide sappitietukoksen laukaisemiseksi tehtiin 175 (13,0 %) potilaalle. Heistä 16,6 %:lla toimenpide uusittiin kertaalleen ja 2,3 %:lla) kaksi kertaa. Lisäksi 45 potilaalle laitettiin askitesdreeni, 3 potilaalle pleura-dreeni ja 3 potilaalle duodenum-stentti.

301 (22,4 %) potilasta ei saanut minkäänlaista hoitoa. Heistä 8,3 % kieltäytyi hoidoista, ja 3,3 %:lla syy ei ilmennyt potilasasiakirjoista. Valtaosalla syynä oli arvio siitä että yleiskunto ei kestäisi hoitoja (52,5 %), tai että tauti on liian laajalle levinnyt (41,9 %).

Taulukossa 4 on esitetty annettujen hoitojen jakaumat yliopistosairaanhoidopiireittäin koko aineistossa, joiden lisäksi vastaavat tiedot on koottu erikseen vuodelta 2003 ja 2008 (taulukko 5). Kuvassa 3 on vertailtu, kuinka suuri osa kyseisessä yliopistosairaanhoidopiirissä hoidetuista potilaista on saanut kyseistä hoitoa. Kuvassa 4 on yliopistosairaanhoidopiireittäin vertailtu annettujen hoitomuotojen osuuksia vuosina 2003 ja 2008. Taulukossa 6 on esitetty ensimmäisenä annetun hoidon jakauma yliopistosairaanhoidopiireittäin koko aineistossa. Vastaavat tiedot on esitetty myös vuodelta 2003 ja 2008 (taulukko 7).

Taulukko 5: Hoitojen jakauma yliopistosairaanhoidopiireittäin

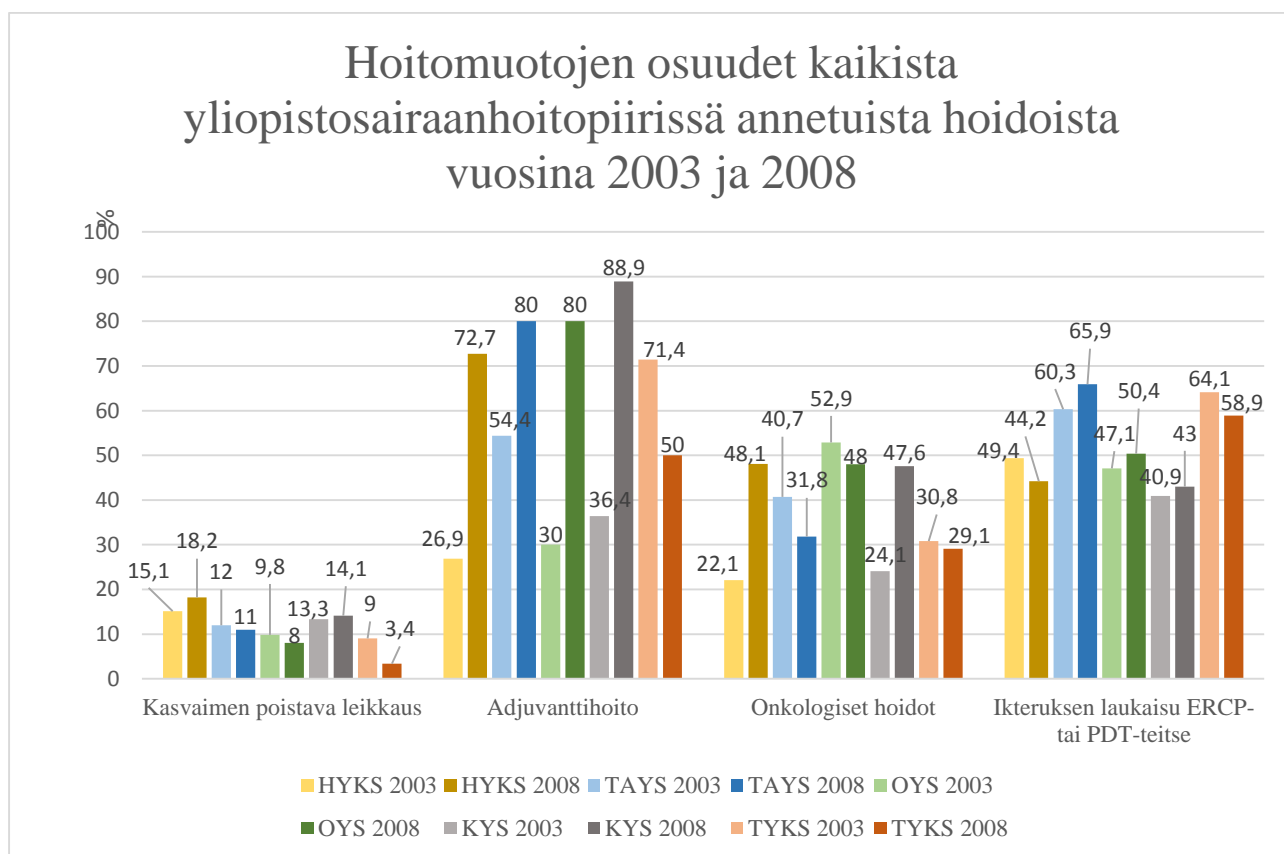
	HYKS		TAYS		OYS		KYS		TYKS	
	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%
Kasvaimen poistava leikkaus	59	16,7	41	11,5	20	8,8	29	13,7	11	5,6
Sytostaattihoito	113	32	86	24,1	97	42,7	75	35,5	48	24,6
Kemosädehoito	2	0,57	34	9,5	1	0,44	2	0,9	6	3,1
Sädehoito	8	2,3	10	2,8	16	7	4	1,9	4	2,1
Neoadjuvantti	2	0,57	0	0	0	0	0	0	0	0
ERCP	150	42,5	136	38,1	83	36,6	71	33,6	94	48,2
PTD	15	4,2	89	24,9	28	12,3	18	8,5	25	12,8
Muu hoito	8	2,3	18	5	13	5,7	3	1,4	13	6,7
Ei hoitoa	72	20,4	83	23,2	58	25,6	51	24,2	37	19



Kuva 3: Hoitomuotojen osuudet kaikista yliopistosairaanhoidopiirissä annetuista hoidoista.

Taulukko 6: Hoitojen jakauma yliopistosairaanhoitopiireittäin vuosina 2003 ja 2008

Hoitomuoto	HYKS				TAYS				OYS				KYS				TYKS			
	2003		2008		2003		2008		2003		2008		2003		2008		2003		2008	
	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%
Kasvaimen poistava leikkaus	26	15,1	33	18,2	22	12	19	11	10	9,8	10	8	11	13,3	18	14,1	7	9	4	3,4
Palliativinen leikkaus	16	9,3	12	6,6	52	28,3	25	14,5	19	18,6	21	16,8	15	18,1	25	19,5	26	33,3	27	23,1
Sytostaattihoito	35	20,3	78	43,1	44	23,9	42	24,3	40	39,2	57	45,6	17	20,5	58	45,3	21	26,9	27	23,1
Kemosädehoito	1	0,6	1	0,6	24	13	10	5,8	0	0	1	0,8	2	2,4	0	0	1	1,3	5	4,3
Neoadjuvanttihoito	0	0	6	3,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sädehoito	2	1,2	2	1,1	7	3,8	3	1,7	14	13,7	2	1,6	1	1,2	3	2,3	2	2,6	2	1,7
ERCP	75	43,6	75	41,4	71	38,6	65	37,6	31	30,4	52	41,6	26	31,3	45	35,2	42	53,8	52	44,4
PTD	10	5,8	5	2,8	40	21,7	49	28,3	17	16,7	11	8,8	8	9,6	10	7,8	8	10,3	17	14,5
Muu hoito	5	2,5	3	1,7	7	3,8	11	6,4	4	3,9	9	7,2	1	1,2	2	1,6	4	5,1	9	7,7
Ei hoitoa	38	22,1	34	18,8	39	21,2	44	25,4	25	24,5	33	26,4	23	27,7	28	21,9	10	12,8	27	23,1



Kuva 4: Hoitomuotojen osuudet kaikista yliopistosairaanhoitopiirissä annetuista hoidoista vuosina 2003 ja 2008

Taulukko 7: Ensimmäinen annettu hoito yliopistosairaanhoitopiireittäin

	HYKS		TAYS		OYS		KYS		TYKS	
	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%
Kasvaimen poistava leikkaus	24	6,8	10	2,8	8	3,5	17	8,1	5	2,6
Palliativinen leikkaus	18	5,1	40	11,2	30	13,2	34	16,1	34	17,4
Sytostaattihoido	36	10,2	26	7,3	35	15,4	21	10	14	7,2
Kemosädehoito	0	0	5	1,4	50	0	0	0	1	0,5
Sädehoito	3	0,8	7	2	5	2,2	1	0,5	1	0,5
Neoadjuvantti	2	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0
ERCP	153	43,3	130	36,4	73	32,2	68	32,2	84	43,1
PTD	11	3,1	37	10,4	13	5,7	9	4,3	4	2,1
Ei tietoa	106	30	102	28,6	63	27,8	61	28,9	52	26,7
Yhteensä	353		357		277		211		195	

Taulukko 8: Ensimmäinen annettu hoito yliopistosairaanhoitopiireittäin vuosina 2003 ja 2008

Hoitomuoto	HYKS				TAYS				OYS				KYS				TYKS			
	2003		2008		2003		2008		2003		2008		2003		2008		2003		2008	
	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%	kpl	%
Kasvaimen poistava leikkaus	9	5,2	15	8,3	7	3,8	3	1,7	6	5,9	2	1,6	5	6	12	9,4	4	5,1	1	0,9
Palliativinen leikkaus	11	6,4	7	3,9	24	13	16	9,2	14	14	16	12,8	14	16,9	20	15,6	15	19,2	19	16,2
Sytostaattihoido	11	6,4	25	13,8	13	7,1	13	7,5	16	16	19	15,2	6	7,2	15	11,7	5	6,4	9	7,7
Kemosädehoito	0	0	0	0	3	1,6	2	1,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9
Neoadjuvanttihoito	0	0	3	1,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sädehoito	0	0	2	1,1	6	3,3	1	0,6	3	2,9	2	1,6	0	0	1	0,8	0	0	1	0,9
ERCP	74	43	79	43,6	68	37	62	35,8	26	26	47	37,6	24	28,9	44	34,4	37	47,4	47	40,2
PTD	6	3,5	5	2,8	14	7,6	23	13,3	8	7,8	5	4	4	4,8	5	3,9	2	2,6	2	1,7
Ei tietoa	61	36	45	24,9	49	26,6	53	30,6	29	28	34	27,2	30	36,1	31	24,2	15	19,2	37	31,6

3 Pohdinta

3.1 Tulosten arviointi

Kyseessä oli rekisteritutkimus, jossa selvitettiin haimasyöpänä pidetyn taudin hoitoa ja hoidon alueellisia eroja Suomessa. Jotta saataisiin käsitys kokonaisuudesta, tutkimukseen päädyttiin ottamaan mukaan kaikki potilaat joita oli ”hoidettu haimasyöpäpotilaina”, eikä ainoastaan niitä, joilla histologinen varmennus oli haiman duktaalinen adenokarsinoma, Yllättävänkin suurella osalla potilaista, 42 %:lla, haimasyövän alatyyppejä ei ollut selvitetty tai saatu selville kudoksenäytteen otosta huolimatta. Niistä potilaista, joilla diagnoosi oli histologisesti varmistettu (58 %), 86 %:lla oli haiman duktaalinen adenokarsinoma, mikä vastaa aiempien tutkimusten osuuksia (85-90 %) (Hidalgo ym. 2015). Nykyisten suositusten mukaan kudoksenäyte tarvitaan aina tarkkaan diagnoosiin (Kiviluoto

2013) ja varsinkin onkologisten hoitojen suunnitteluun ja toteuttamiseen (Korkeila ym. 2012). Yksi todennäköinen syy sille, miksi histologista varmennusta ei osalla tutkimusaineistoin potilaista ollut otettu, on se, että tauti oli todettu vasta levinneessä vaiheessa ja potilaan yleistila oli ollut sen verran huono, ettei raskaita onkologisia hoitoja ole aloitettu. Toisaalta 97 potilasta, joilla histologista varmennusta ei ollut, sai kuitenkin sytostaatti- tai sädehoitoa. Alueiden histologisesti varmentamattomista haimasyöpäpotilaista heitä oli HYKS:n piirissä 20,6 %, TAYS:n piirissä 18,1 %, OYS:n piirissä 12,3 %, KYS:n piirissä 15,2 % ja TYKS:n piirissä 14,1 %.

Koko aineistosta 43 %:lla potilaista ensimmäinen hoito oli endoskooppisesti tai radiologisesti tehty oireita helpottava toimenpide. 12 %:lla onkologiset hoidot aloitettiin ensimmäisenä, ja vajaalle 12 %:lle tehtiin ensimmäisenä jokin palliatiivinen leikkaus. 29 %:lla ensimmäisestä hoidosta ei ole tietoa tai se on ollut muu kuin kirurginen, onkologinen tai radiologinen. Hoitojen jakaumasta voidaan päätellä, että suuri osa potilaista on ollut ikteerisiä diagnosoitihetkellä. 11,9 %:lla potilaista kasvain saatiin poistettua leikkauksessa. Heistä 40 % oli saanut myös jotain muuta hoitoa ennen leikkausta; näistä suurimmalla osalla ikterus oli laukaistu ERCP-teitse. Neoadjuvanttihoitoa sai vain kaksi potilasta.

Tutkimuksessa verrattiin eri hoitomuotojen toteutumaa kahtena vuonna; vuonna 2003 ja vuonna 2008. Kasvaimen poistava leikkaus tehtiin n. 12 %:lle sekä vuonna 2003 että vuonna 2008. Se vastaa hyvin muissa tutkimuksissa esitettyjä arvioita, joiden mukaan radikaali leikkaus voidaan tehdä 10-20 %:lle haimasyöpäpotilaista (Hidalgo ym. 2015). ERCP tehtiin vajaalle 40 %:lle potilaista kumpanakin vuonna, ja yli 85 %:lla toimenpidettä ei jouduttu uusimaan. PTD:n osuus pysyi niin ikään n. 13 %:ssa. Sen sijaan sytostaattihoitojen osuus kasvoi 25,3 %:sta 36,2 %:iin. Ylivoimaisesti käytetyin solunsalpaajalääke oli gemsitabiini, mikä on hyvin linjassa vallitseviin hoitokäytäntöihin tutkimuksen aineiston ajankohta huomioon ottaen (Korkeila ym. 2012). Toisaalta kemosädehoitojen ja sädehoitojen osuudet vähenivät reilusta 4 %:sta reiluun 2 %:iin. Myös palliatiivisten leikkausten määrä väheni: vuonna 2003 palliatiivinen leikkaus tehtiin 20,6 %:lle mutta vuonna 2008 vain 15,2 %:lle. Hoitojen ulkopuolelle jääneiden potilaiden osuus oli molempina vuosina n. 22 %. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että sytostaattihoitojen merkitys edenneen ja levinneen syövän hoidossa on korostunut. Toisaalta kuvantamistutkimusten ja endoskooppisten toimenpiteiden kehittyessä palliatiivisten leikkauksien tarve on vähentynyt.

Alueellista vertailua varten potilaat jaettiin viiteen ryhmään yliopistosairaanhoidopiiriin mukaan. Koska tutkimusaineistossa on potilaita ympäri Suomea, pienemmissä hoitoyksiköissä ei vuositasolla

tule kovin montaa haimasyöpäpotilasta. Tämän vuoksi tarkastelemalla aineistoa hoitoyksiköittäin ei olisi saatu luotettavasti arvioitua hoitomuotojen jakaumaan, potilaiden määrä yksikköä kohti jäädessä liian pieneksi. Potilaista 26 % kuului Helsingin (HYKS), 26 % Tampereen (TAYS), 17 % Oulun (OYS), 15 % Turun (TYKS) ja 15 % Kuopion (KYS) yliopistosairaanhoidopiiriin. HYKS ja TAYS -piirien asukasmäärät ovat suuremmat kuin OYS, KYS ja TYKS -piireissä, mikä näkyy luvuissa. Vuonna 2008 haimasyövän ilmaantuvuus oli HYKS-piirissä 10,0 / 100 000, TAYS-piirissä 10,8 / 100 000, OYS-piirissä 17,1 / 100 000, KYS-piirissä 15,1 / 100 000 ja TYKS-piirissä 17,0 / 100 000. (Kangas 2011). OYS:n piirissä oli selvästi eniten histologisesti varmennettuja haimasyöpiä, sillä vain 25,1 %:lla hoidetuista potilaista ei ollut histologista varmennusta. Muissa piireissä histologisesti varmentamattomien haimasyöpänä hoidettujen tautien osuus oli 43,4 % - 50,8 %.

Potilasmäärällisesti suurimmat leikkaukset sairaanhoidopiirit olivat HYKS (59 potilasta) ja TAYS (41 potilasta). HYKS:ssä 16,7 % ja TYKS:ssä vain 5,6 % alueen potilaista hoidettiin kasvaimen poistavalla leikkauksella (p 0,003). Vastaavasti TYKS:ssä palliatiivisten leikkauksien määrä (27,2 %) oli huomattavasti suurempi kuin HYKS:ssä alueella (7,9 %). Onkologisia hoitoja (sytostaatti-, kemosäde- ja sädehoito) annettiin eniten Oulun yliopistosairaanhoitopiirissä (50,1 %) ja vähiten Helsingin (34,9 %) ja Turun (28,6 %) alueilla. Kemosädehoidon osuus oli Tampereen yliopistosairaanhoitopiirissä suurempi (9,5 %) kuin muilla alueilla (0,44 % - 3,1 %). Sädehoitoja puolestaan annettiin eniten Oulun yliopistosairaanhoitopiirissä (7 %). Ikterus laukaistiin ERCP- tai PTD -teitse 709 potilaalla (52,8 %). Näiden potilaiden osuus oli suurin TAYS-piirissä (63 %) ja TYKS-piirissä (61 %) ja pienin KYS-piirissä (42,1 %). Kokonaan hoidon ulkopuolelle jääneiden osuus vaihteli 19 %:sta (TYKS-piiri) 25,6 %:iin (OYS-piiri).

Kun verrataan hoitojen jakaumaa vuosina 2003 ja 2008 (kuva 3), nähdään kunkin alueen hoitokäytännöissä tapahtuneet muutokset. HUS-piirissä radikaalien leikkauksien määrä lisääntyi 15,1 %:sta 18,2 %:iin, sytostaattihoitojen määrä kasvoi 20,3 %:sta 43,1 %:iin ja hoidon ulkopuolelle jääneiden potilaiden määrä väheni 22,1 %:sta 18,8 %:iin. KYS-piirissä sytostaattihoitojen määrä kasvoi 20,5 %:sta 45,3 %:iin ja hoidon ulkopuolelle jääneiden potilaiden määrä väheni 27,7 %:sta 21,9 %:iin. Tays-piirissä palliatiivisten leikkauksien määrä väheni 28,9 %:sta 14,5 %:iin, sädehoitojen määrä väheni 16,8 %:sta 7,5 %:iin, ikteruksen laukaisuiden määrä kasvoi 60,3 %:sta 65,9 %:iin ja hoitojen ulkopuolelle jäävien määrä kasvoi 21,2 %:sta 25,4 %:iin. TYKS-piirissä radikaalien leikkauksien määrä väheni 9 %:sta 3,4 %:iin, palliatiivisten leikkauksien määrä väheni 33,3 %:sta 23,1 %:iin, sytostaattihoitojen määrä väheni 26,9 %:sta 23,1 %:iin, ikterusten laukaisuiden ERCP- tai PDT-teitse väheni 68,6 %:sta 58,9 %:iin ja hoidon ulkopuolelle jäävien määrä kasvoi 12,8 %:sta 23,1 %:iin.

OYS-piirissä sytostaattihoitojen määrä kasvoi 39,2 %:sta 45,6 %:iin ja sädehoidon määrä väheni 13,7 %:sta 2,4 %:iin.

Kasvaimen poistavan leikkauksen jälkeisissä onkologisissa adjuvanttihoidoissa oli selviä alueellisia ja tarkasteltavien vuosien välisiä eroja. Vähintään puolet leikatuista potilaista sai sytostaattihoitoa kaikilla alueilla. Sen sijaan sädehoitoja ei annettu liitännäishoitona OYS:n piirissä ollenkaan, kun taas TAYS:n piirissä 19,5 % ja TYKS:n piirissä 27,3 % sai sädehoidon. Vähiten adjuvanttihoitoja annettiin HYKS:n piirissä (52,5 %). Vuonna 2003 sytostaatteja annettiin adjuvanttihoitona maltillisemmin kuin vuonna 2008. HYKS:n piirissä määrä kasvoi 23,1 %:sta 72,7 %:iin, TAYS:n piirissä 54,4 %:sta 75 %:iin, OYS:n piirissä 30 %:sta 80 %:iin, KYS:n piirissä 36,4 %:sta 83,3 %:iin ja TYKS:n piirissä määrä väheni 57,1 %:sta 0 %:iin. TAYS:n piirissä adjuvanttisädehoitojen määrä kanoi 4,5 %:sta 35 %:iin, kun taas muissa piireissä sädehoitoja saivat vain yksittäiset potilaat.

3.2 Aineiston ja menetelmien arviointi

Koska kyseessä oli retrospektiivinen rekisteritutkimus, ei tutkimuksella ollut vaikutusta potilaiden hoitoon. Potilaisiin ei myöskään otettu yhteyttä tutkimuksen puitteissa. Tutkimustietoja on käsitelty siten, että potilaat eivät ole yksilöitävissä lopullisesta julkaisusta. Potilasasiakirjoja säilytetään lukitussa tilassa ja niitä on käsitelty vain asianmukaisien lupien saaneiden tutkijoiden toimesta luottamuksellisesti.

Kerättävä aineisto on valittu niin, että on saatu vertailtua annettuja hoitoja ja niiden jakaumia kahdelta eri vuodelta. Aineistoa haettiin rekisteristä haimasyövän diagnoosikoodilla vuosilta 2003 ja 2008. Nämä olivat ainoat valintakriteerit. Koska Suomessa terveydenhuoltohenkilöstön on ilmoitettava kaikki todetut syöpätapaukset syöpärekisteriin, voidaan sitä kautta saatua haimasyöpään sairastuneiden listaa pitää luotettavana. Aineistoon on siis saatu kattava ja valikoitumaton edustus kaikista kriteerit täyttävistä potilaista, eikä valikoitumisharhaa pitäisi erityisesti olla. Kaikki potilaat eivät tienneet sairastavansa haimasyöpää, koska osalla tämä tuli ilmi vasta ruumiinavauksessa. Tällaiset tapaukset oli kuitenkin järkevä jättää varsinaisen tutkimusaineiston ulkopuolelle, koska tutkimuksessa haluttiin keskittyä siihen, miten haimasyöpänä pidettyä sairautta on hoidettu. Myös sellaiset potilaat, joiden tauti osoittautui muuksi kuin haimasyöväksi, oli samasta syystä järkevä jättää pois. Jonkin verran tässä raportoitujen tulosten luotettavuutta heikentää se, että 279 hakukriteerit täyttävää potilasta jäi tutkimuksen ulkopuolelle siitä syystä, etteivät tilatut potilasasiakirjat ehtineet

saapua paikalle määräaikaan mennessä. Kuitenkin molemmilta vuosilta ja kaikista yliopistosairaanhoitopiireistä potilaita on hyvin edustettuna.

Tutkimuksen suurimmat virhelähteet ovat tutkijoista riippuvaisia. Aineisto on kerätty viiden ihmisen toimesta, ja vaikka kaikki ovat täyttäneet sovitut tiedot samaan kaavakkeeseen ja yhdessä on etukäteen sovittu tietyistä kriteereistä, on osa kerättävistä tiedoista ollut ainakin osittain tulkinnanvaraisia. Tähän osatutkimukseen liittyvät hoitomuodot on kuitenkin kaavakkeessa määritelty yksiselitteisesti, joten tutkijasta riippuvan systemaattisen tulkintavirheen vaikutus on kuitenkin todennäköisesti melko pieni. Mahdolliset virhekirjaukset ja tietojen kopiointivirheet sähköiseen muotoon siirrettäessä ovat mahdollisia muita tutkijoista aiheutuvia virheitä. Aineisto on pääasiassa kerätty siten, että sama tutkija on kerännyt tiedot kunkin hoitoyksikön potilaista. Tämän vuoksi samassa hoitoyksikössä olleiden potilaiden tietojen pitäisi olla kirjattu samoilla tulkintakriteereillä. Tästä johtuen mahdolliset systemaattiset virheet voivat vaikuttaa eri paikkakuntien väliseen vertailuun, mutta hoitoyksikön sisäisten tietojen vertailun pitäisi olla melko luotettavaa.

Suurimpia tutkijoista riippumattomia virhelähteitä ovat puutteelliset tai virheelliset potilaskertomusmerkinnät. Satunnaisvirheen määrä on todennäköisesti pieni, koska aineistoksi valikoitui kaikki sovitutina vuosina sairastuneet, eikä ole syytä olettaa, että näinä vuosina haimasyöpään sairastuvuus olisi ollut tavanomaisesta poikkeava. Aineiston laadusta johtuen myöskään valikoitumisharhaa ei pitäisi olla.

3.3 Johtopäätökset

Haimasyövän hoidon kannalta on tärkeää, että uusia diagnosointikeinoja ja hoitomuotoja tutkitaan ja kehitetään jatkuvasti. Olisi myös tärkeää, että kaikki potilaat saisivat yhtä hyvää hoitoa asuinpaikasta riippumatta. Tämän tutkimuksen perusteella haimasyöpänä pidetyn taudin hoitolinjoissa on selviä alueellisia eroja, ja hoitolinjoissa on myös tapahtunut muutoksia vuosien 2003 ja 2008 välillä.

Tutkimuksessa ilmenneet alueelliset erot hoitokäytännöissä selittyvät todennäköisesti sillä, että haimasyöpäpotilaita ei ole keskitetty riittävästi suuren volyymin yksiköihin, joissa todennäköisesti olisi saavutettavissa paras asiantuntemus esimerkiksi sen arviointiin, onko potilas leikkaushoidon piirissä vai ei. Koska kasvaimen poistavan leikkauksen lisäksi muuta mahdollisesti parantavaa hoitoa ei ole,

tulisi kaikilla potilailla olla mahdollisuus saada arvio mahdollisesta leikkaushoidosta asiantuntevassa yksikössä. Oireenmukaisten hoitojen suhteen on lisäksi tärkeää myös huomioida potilasta toiveet, ja pyrkiä elämän loppuvaiheen hoidossa mahdollisimman hyvään oireiden hallintaan.

Lähteet

Bakhru, M-R. & Kahaleh, M. (2011) Expandable metal stents for benign biliary disease. *Gastrointestinal Endoscopic Clinic North America* 2011;21:447-462.

Conroy, T. & Desseigne, F. & Bouché, O. & ym. (2011) FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2011;364:1817-1825.

Donahue, T. & Reber, H. (2015) Surgical Management of Pancreatic Cancer – Pancreaticoduodenectomy. *Seminars in Oncology* 42;1: 98-109.

Elonen, E. & Tolonen, H. (2015) Syöpälääkkeet: Gemcitabiini, Fluorourasiili. *Duodecim lääketietokanta* 26.2.2015.

GLOBOCAN. European age-standardised rates calculated by the statistical information team at cancer research UK, 2011 using data from GLOBOCAN 2008 v1.2, IARC, version 1.2. <http://globocan.iarc.fr>.

Grönroos, J-M. & Gullichsen, R. & Laine, S. & Salminen, P. (2010) Endoscopic palliation of malignant obstructive jaundice in extremely elderly patients: plastic stent is enough. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2010;19:122-4.

Grönroos, J. & Saarela, A. (2013) Sappitietukoksen mini-invasiivinen hoito. *Suomen Lääkärilehti* 2013;68:833-837.

Hidalgo, M. & Cascinu, S. & Kleeff, J. & ym. (2015) Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 15;1:8-18.

Kangas, M (2011) Puheterapeuttien alueellinen sijoittuminen Suomessa. Tampeen Yliopisto. Logopedian pro gradu - tutkielma 5/2011.

Khawaja, M. & Kleman, S. & Yu, Z. & ym. (2014) Adjuvant Gemcitabine and Gemcitabine-based Chemotherapy Versus Gemcitabine Alone After Pancreatic Cancer Resection. *American Journal of Clinical Oncology* 2014;00:000-000.

Kiviluoto, T. (2013) Gastroenterologia ja hepatologia. Haimakasvaimet. Kustannus Oy Duodecim.

Korkeila, E. & Kauhanen, S. & Mokka, M. (2012) Haiman adenokarsinoma - hoidollinen haaste. *Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim* 2012;128:1851-1858.

Klöppel, G. & Solcia, E. & Longnecker, D. & ym. (1996) Histological typing of tumors in the exocrine pancreas. In *International Histological Classification of Tumors*. Berlin: Springer.

Kuolevan potilaan oireiden hoito 2012 (luettu 2.2.2016). www.kaypahoito.fi

- Kylänpää, L. & Halttunen, J. (2008) Endoskooppisen retrogradisen kolangiopankreatografian uudet tekniikat. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2008;124:1419-1424.
- McIntyre, C. & Winter, J. (2015) Diagnostic Evaluation and Staging of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Seminars in Oncology* 42;1:19-27.
- NORDCAN. Association of the Nordic Cancer Registriesin ylläpitämiä syöpätalastoja. <http://www-dep.iarc.fr/NORD-CAN/FI/frame.asp>
- Roberts, P. & Sand, J. & Ristimäki, R. (2013) *Syöpätaudit. Haimasyöpä. Kustannus Oy Duodecim.*
- Ryan, D. & Hong, T. & Bardeesy, N (2014) Pancreatic Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2014;371:1039-1049.
- Räty, S. & Laukkarinen, J. & Sand, J (2012) Whipplen leikkaus - keskitettynä turvallista kirurgiaa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2012;128:1835-1836.
- Sinn, M. & Dälken, L. & Striefler, J. ym. (2015) Second-Line Treatment in Pancreatic Cancer Patients. *Pancreas* 00;00:000-000.
- Stark, A. & Hines, O. (2015) Endoscopic and Operative Palliation Strategies for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Seminars in Oncology* 42;1:163-176.
- Takahashi, H. & Akita, H. & Tomokuni, A. & ym. (2015) Preoperative Gemcitabine-based Chemoradiation Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery* 2015;XX:xxx-xxx.
- van der Gaag, N. & Rauws, E. & van Eijck, C. & ym. (2010) Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *New England Journal of Medicine* 2010;2:129-37.
- White, R. & Winston, C. & Gonen, M. & ym. (2008) Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg* 2008;206:445-50.