

KATSAUSARTIKKELI Suom Lääkäril 2024; 79 : e41191 www.laakarilehti.fi/e41191 (Julkaistu 4.9.2024)

Perinnöllinen haimasyöpäalttius – kansallinen seurantasuositus

- Noin 10–15 % haimasyövistä johtuu perinnöllisestä alttiudesta.
- Mikäli haimasyöpäpotilaan lähisuvussa on todettu haimasyöpää tai hän on sairastunut alle 50-vuotiaana, suositellaan geneettisiä jatkotutkimuksia perinnöllisyyslääketieteen yksikössä.
- Suurimmassa osassa suvuista, joissa on perinnöllisyyselvityksissä todettu perinnöllinen haimasyöpäalttius, tarkka geneettinen etiologia jää epäselväksi.
- Seurannaksi suositellaan vuosittaista magneettikuvantamista pääsääntöisesti 50 ikävuodesta alkaen ja erittäin suuren riskin geenivirheissä endoskooppista kaikututkimusta joka toinen vuosi.
- Varhaisvaiheessa todetun haimasyövän viiden vuoden elossaololuku on noin 80 %.

Sini Keskinen, Reea Ahola, Kristiina Aittomäki, Perttu Arkkila, Maria Haanpää, Outi Kuismin, Pekka Lammi, Johanna Louhimo, Marika Mäkinen, Minna Nortunen, Minna Pöyhönen, Irina Rinta-Kiikka, Minna Kankuri-Tammilehto*, Saila Kauhanen*



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Haiman duktaalinen adenokarsinooma on yleisin haiman pahanlaatuinen kasvain (1). Haimasyövän ilmaantuvuus on ollut viime vuosikymmeninä kasvussa erityisesti taloudellisesti kehittyneissä maissa. Muuttuva ikärakenne ja parantunut diagnostiikka selittävät osaltaan tätä ilmaantuvuuden kasvua, mutta myös ikävakioitu ilmaantuvuus on kasvanut (2).

Suomessa haimasyövän ilmaantuvuus on kasvanut, mutta ikävakioitu ilmaantuvuus on syöpärekisterin mukaan ollut suunnilleen samaa luokkaa 1980-luvulta lähtien (3).

Vuonna 2021 Suomessa todettiin 1 190 uutta haimasyöpätapausta. Riskin sairastua haimasyöpään 80 ikävuoteen mennessä on arvioitu olevan noin 1,4 % (3,4). Haimasyöpä on naisilla kolmanneksi ja miehillä neljänneksi yleisin syöpäkuolleisuutta aiheuttava syöpätauti Suomessa. Haimasyöpien ilmaantuvuus kasvaa 70 ikävuoden jälkeen, ja noin 65 % kaikista tapauksista Suomessa todetaan yli 70-vuotiaana (4).

Haimasyöpädiagnoosin viivästyminen on tavallista, sillä sappitietukoksen aiheuttamaa keltaisuutta lukuun ottamatta oireet ovat varsin epäspesifejä kuten ylävatsakipu, pahoinvointi ja laihtuminen. Jos haimasyöpä todetaan riittävän varhaisessa vaiheessa, potilaalle voidaan tarjota kirurgian ja solunsalpaajahoidojen yhdistelmiä, jotka parantavat ennustetta merkittävästi.

Tutkimuksissa on todettu, että leikatuista potilaista hieman yli 20 % on elossa viiden vuoden kohdalla (5,6). Mikäli haimasyöpä löydetään hyvin varhaisessa vaiheessa, viiden vuoden elossaololuku on jopa 84 % (7).

Riskitekijät

Haimasyövälle altistavia hyvin tunnettuja ulkoisia riskitekijöitä ovat tupakointi, diabetes, ylipaino ja krooninen haimatulehdus (2). Alkoholien suurkulutuksen on todettu olevan mahdollinen itsenäinen riskitekijä, mutta vähintäänkin se altistaa krooniselle haimatulehdukselle (2) (taulukko 1). Lisäksi tunnetaan haiman premaligneja muutoksia, joihin liittyy kohonnut haimasyöpäriski (8,9).

TAULUKKO 1.

Haimasyövän riskitekijöitä

Tekijä	Riski	95 %:n LV	Lähde
Ikä	Ilmaantuvuus kasvaa voimakkaasti ikääntyessä		1
Krooninen haimatulehdus	HR 3,32	2,75–4,00	2
Tuore diabetes ¹	RR 3,91	2,93–5,23	3
Tupakointi	RR 1,6	1,34–1,91	4
Painoindeksi > 30 kg/m ²	RR 1,72	1,19–2,48	5
Veriryhmä A, B tai AB ²	OR 1,38	1,30–1,47	6
Vahvan alkoholin käyttö yli 3 annosta / vrk ³	RR 1,36	1,13–1,62	7
Miessukupuoli	Miehillä lievästi suurempi ilmaantuvuus		1

LV = luottamusväli. RR = suhteellinen riski. HR = riskitiheysuhde. OR = kerroinsuhde.

¹Diagnosoitu 1 vuoden sisällä ennen haimasyövän diagnoosia, verrattuna henkilöihin, joilla ei ole diabetesta.

²Verrattu veriryhmään 0.

³Kun henkilö ei tupakoi.

Kirjallisuutta

1 Syöpätilastosovellus – Syöpärekisteri. (siteerattu 25.4.2024). syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/

2 Munigala S, Subramaniam DS, Subramaniam DP, Burroughs TE, Conwell DL, Sheth SG. Incidence and risk of pancreatic cancer in patients with a new diagnosis of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2022;67:708–15. doi.org/10.1007/s10620-021-06886-7

3 Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D ym. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1366–72. doi.org/10.1016/j.cgh.2006.06.024

- 4 Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1635–44. doi.org/10.1016/j.cgh.2014.01.038
- 5 Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286:921–9. doi.org/10.1001/jama.286.8.921
- 6 Kim J, Yuan C, Amundadottir LT ym. Relationship between ABO blood group alleles and pancreatic cancer is modulated by secretor (FUT2) genotype, but not Lewis Antigen (FUT3) genotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2023;32:1242–8. doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-23-0009
- 7 Gapstur SM, Jacobs EJ, Deka A, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ. Association of alcohol intake with pancreatic cancer mortality in never smokers. *Arch Intern Med* 2011;171:444–51. doi.org/10.1001/archinternmed.2010.536

Haimasyövistä noin 10–15 %:n arvioidaan johtuvan perinnöllisestä alttiudesta (10,11,12,13,14,15,16). Perinnöllinen haimasyöpäalttiuus voi esiintyä osana tunnettua syöpäalttuisoireyhtymää, joka aiheuttaa merkittävästi lisääntyneen riskin sairastua erilaisiin syöpäsairauksiin taustalla olevasta ituradan geenivirheestä riippuen. Se voi myös liittyä perinnölliseen haimatulehdukseen (taulukko 2) tai esiintyä suvuittain ilman, että se liittyy tunnettuun syöpäalttuisoireyhtymään tai että sen taustalla on tunnistettu haimasyövälle altistavaa geenivirhettä (familial pancreatic cancer, FPC).

Tunnetuissa syöpäalttuisoireyhtymissä, perinnöllisissä haimatulehduksissa sekä suvuittain esiintyvässä haimasyöpäalttiudessa potilaan terveillä sukulaisilla on suurentunut riski sairastua haimasyöpään. Riskiä pidetään suurena, kun elämänaikainen haimasyöpäriski on yli 5 % tai suhteellinen riski on yli 5-kertainen (17). Taustalla olevasta geenivirheestä riippuen elämänaikainen riski on 3–53 % (taulukko 2).

Suuressa riskissä oleville terveille sukulaisille suositellaan seurantaa, koska se mahdollistaa syövän varhaisemman diagnostiikan.

TAULUKKO 2.

Perinnölliseen haimasyöpäalttiuteen liittyvät geenikohtaiset riskit ja seurantasuosituks

Riski- ja seurantaryhmä	Perinnöllisen alttiuden aiheuttaja	Osuus kaikista haimasyövistä	Haimasyövän riski ¹	Tyypillinen sairastumisikä	Seurantasuositus	Toteutus	Vuosittainen kustannusarvio keskimäärin
I	STK11	< 1 % (1)	11–36 % (2,3)	41 v (4)	Seurannan aloitus geenivirheen kantajille 40-vuotiaana tai 10 vuotta ennen ikää, jolloin varhaisin haimasyöpä on todettu suvussa	MK tai EUÄ vaihdellen vuorovuosin	400 € tai 1100 € paikkakunnasta riippuen
	CDKN2A	0,98 % (1)	16–20 % (2,3)	55 v (5) ²			
	PRSS1	< 1 % (6)	7–53 % (2,3)	55 v (7)	Seurannan aloitus geenivirheen kantajille 40-vuotiaana, kun kantajalla on todettu krooninen haimatulehdus tai 20 vuotta 1. akuutista haimatulehduksesta		
II	ATM	2,52 % (1)	5–10 % (2,3)	62 v (8)	Seurannan järjestäminen geenivirheen kantajille, joilla on todettu 1. asteen sukulaisella haimasyöpä. Seurannan aloitus 50-vuotiaana tai 10 v ennen ikää, jolloin varhaisin haimasyöpä todettu suvussa	MK vuosittain	400 €
	TP53	0,26 % (1)	n/a ³	n/a ³			
	BRCA2	2,90 % (1)	3–8 % (2,3)	59 v (8)			
	PALB2	0,65 % (1)	4–8 % (2,3)	54 v (8)			
	Perinnöllinen suvuittain esiintyvä haimasyöpäalttius	7 % (9)	5–24 % (10) ⁴	n/a	Seurannan aloitus haimasyöpään sairastuneen 1. asteen sukulaisille 50-vuotiaana tai 10 vuotta ennen ikää, jolloin kuin varhaisin haimasyöpä todettu suvussa		
	Sporadinen haimasyöpä	85–90 %	1,4 % (11)	70–74 v (11)	Ei seurantaa sukulaisille		

¹ Elämänaikainen riski, jos käytettävissä. Osa riskeistä laskettu 70–80-vuotiaaksi asti.

² Seuranta suositellaan aloitettavan 40-vuotiaana tai 10 vuotta ennen ikää, jolloin varhaisin haimasyöpä on todettu suvussa, koska alkamisiässä on paljon vaihtelua (12,13).

³ Harvinaisuuden vuoksi tutkimustuloksia elämänaikaisesta riskistä ja sairastumisistä ei ole. Suhteellinen riski on noin 7-kertainen (14).

⁴ Luvussa mukana myös geenivirheen kantajia (10).

MK = magneettikuvaus. EUÄ = endoskooppinen kaikututkimus.

Kirjallisuutta

1 Astiazaran-Symonds E, Goldstein AM. A systematic review of the prevalence of germline pathogenic variants in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2021;56:713–21. doi.org/10.1007/s00535-021-01806-y

2 Klatter DCF, Wallace MB, Löhr M, Bruno MJ, van Leerdam ME. Hereditary pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022;58–59:101783. doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101783

3 Stoffel EM, Brand RE, Goggins M. Pancreatic cancer: changing epidemiology and new approaches to risk assessment, early detection, and prevention. *Gastroenterology* 2023;164:752–65. doi.org/10.1053/j.gastro.2023.02.012

4 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC ym. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447–53. doi.org/10.1053/gast.2000.20228

5 Potjer TP, van der Stoep N, Houwing-Duistermaat JJ ym. Pancreatic cancer-associated gene polymorphisms in a nation-wide cohort of p16-Leiden germline mutation carriers; a case-control study. *BMC Res Notes* 2015;8:264. doi.org/10.1186/s13104-015-1235-4

6 Park W, Chawla A, O’Reilly EM. Pancreatic cancer: a review. *JAMA* 2021;326:851–62. doi.org/10.1001/jama.2021.13027

7 Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M ym. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008;103:111–19. doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x

8 Gardiner A, Kidd J, Elias MC ym. Pancreatic ductal carcinoma risk associated with hereditary cancer-risk genes. *J Natl Cancer Inst* 2022;114:996–1002. doi.org/10.1093/jnci/djac069

9 Llach J, Carballal S, Moreira L. Familial pancreatic cancer: current perspectives. *Cancer Manag Res* 2020;12:743–58. doi.org/10.2147/CMAR.S172421

10 Porter N, Lohrer D, Lau B ym. Risk of pancreatic cancer in the long-term prospective follow-up of familial pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst*

10 Chen H, Lamer G, Liu B ym. Risk of pancreatic cancer in the long-term prospective follow-up of familial pancreatic cancer kindreds. *Gut* 2022;114:1681–8. doi.org/10.1093/gnc/djac167

11 Syöpätilastosovellus – Syöpärekisteri. (siteerattu 13.11.2023). syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/

12 Goggins M, Overbeek KA, Brand R ym. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020;69:7–17. doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352

13 Potjer TP, van der Stoep N, Houwing-Duistermaat JJ ym. Pancreatic cancer-associated gene polymorphisms in a nation-wide cohort of p16-Leiden germline mutation carriers; a case-control study. *BMC Res Notes* 2015;8:264. doi.org/10.1186/s13104-015-1235-4

14 Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA ym. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li–Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet* 2010;47:421–8. doi.org/10.1136/jmg.2009.073429

Perinnöllisen haimasyöpäalttiuden työryhmä

Tämän kansallisen perinnöllistä haimasyöpäalttiutta koskevan seurantasuosituksen tavoite on yhtenäistää nykyisiä seurantakäytäntöjä ja vähentää haimasyöpäkuolleisuutta henkilöillä, joilla on perinnöllinen alttius sairastua.

Asetetussa työryhmässä ovat edustettuina kaikki Suomen yliopistosairaalat ja lääketieteen erikoisaloista ovat edustettuina perinnöllisyyslääketiede, vatsaelinkirurgia, gastroenterologia ja vatsaradiologia.

Seurantasuositukset pohjautuvat kansainvälisiin seurantasuosituksiin (18,19,20) huomioiden suomalaisen terveydenhuoltojärjestelmän rakenteet ja resurssit.

Perinnöllinen haimasyöpäalttius

Syöpäalttiusoireyhtymät

Haimasyövän riski on suurentunut erilaisissa perinnöllisissä syöpäalttiusoireyhtymissä.

Syöpäalttiusoireyhtymiin liittyviä geenejä ovat *STK11*-, *CDKN2A*-, *ATM*-, *TP53*-, *BRCA2*- ja *PALB2* -geenit (taulukko 2). Näiden geenien ituradan patogeenisten varianttien kantajilla on seurannan kannalta kliinisesti merkittävä riski sairastua haimasyöpään.

Nykyään tunnettuihin syöpäalttiusoireyhtymiin liittyy yleensä suurempi riski sairastua muihin syöpäkasvaimiin kuin haimasyöpään (10,12,13,16,21). Syöpäalttiusoireyhtymät esitellään tarkemmin kappaleessa Perinnölliset haimasyöväälle altistavat geenivirheet.

Perinnöllinen haimatulehdus

Perinnölliseen haimatulehdukseen liittyy selkeästi kohonnut riski sairastua haimasyöpään. Siihen liittyvistä suuren riskin geeneistä yleisin on *PRSS1* (13) (taulukko 2). Muita geenejä ovat muun muassa *SPINK1* ja *CFTR*, mutta näihin geeneihin liittyvät haimasyöpäriskit ovat vähemmän tunnettuja (22,23).

Suvuittain esiintyvä haimasyöpäalttius

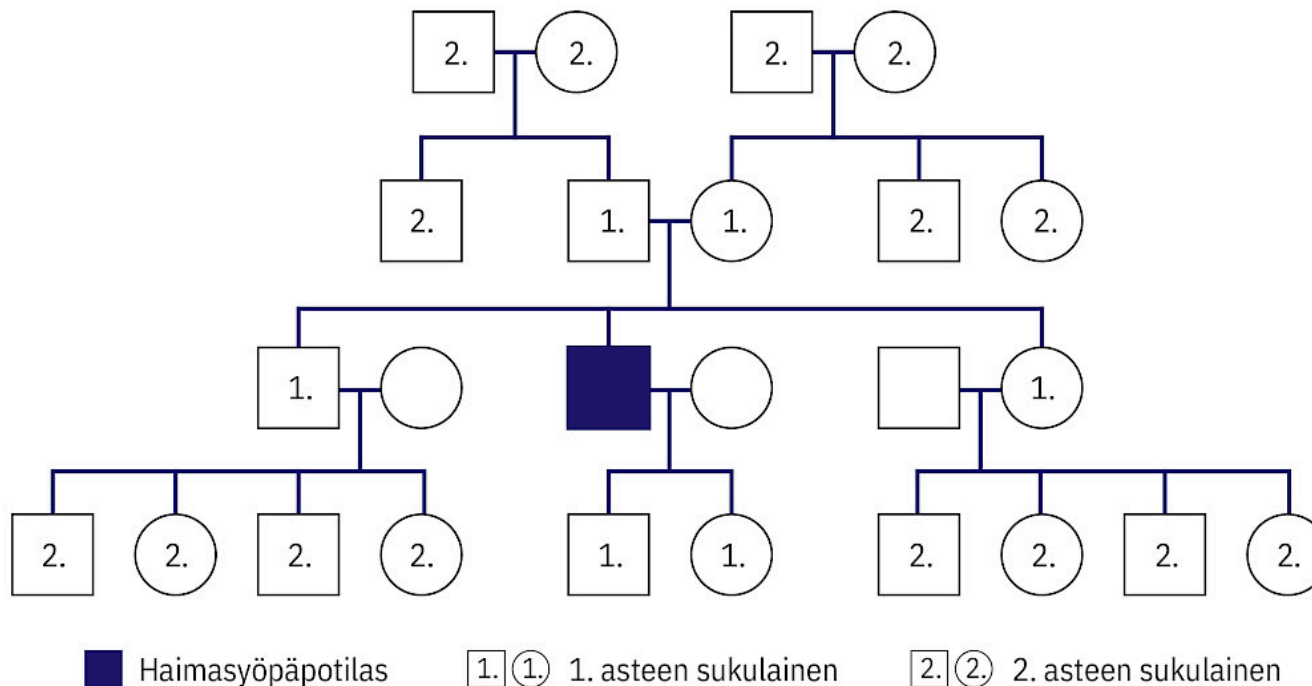
Suvuittain esiintyvä haimasyöpäalttius (FPC) ei liity tunnettuihin syöpäalttiusoireyhtymiin.

Haimasyöpäsuvuissa voidaan todeta useassa sukupolvessa ja/tai usealla henkilöllä samassa sukupolvessa haimasyöpää, mutta perinnöllisen alttiuden geneettinen syy jää geenitutkimuksista huolimatta tuntemattomaksi (16).

Suvuittain esiintyvän haimasyöpäalttiuden kriteerit täyttyvät, kun suvussa on vähintään kahdella keskenään 1. asteen sukulaisella todettu haiman duktaalinen adenokarsinooma (kuva 1) eikä geenitutkimuksissa ole todettu tunnettuihin syöpäalttiusoireyhtymiin liittyvää geenivirhettä (15). Haimasyövän riskin suuruus arvioidaan suvun sairaustietojen perusteella (taulukko 2).

KUVA 1.

Ensimmäisen ja toisen asteen sukulaiset perinnöllisessä haimasyöpäalttiudessa



Perinnöllisen haimasyöpäalttiuden riski vaihtelee

Jo yhdellä 1. asteen sukulaisella todettu sporadinen haimasyöpä kaksinkertaistaa henkilön riskin sairastua haimasyöpään (24). Perinnöllisessä haimasyöpäalttiudessa riski sairastua on tuoreen tutkimuksen mukaan 85 ikävuoteen mennessä noin 5 %, kun yhdellä 1.asteen sukulaisella on todettu haimasyöpä ja vastaavasti 9 % ja 18 %, kun kahdella tai kolmella 1. asteen sukulaisella on todettu haimasyöpä (25).

Kun yhdellä sukulaisella on todettu haimasyöpä alle 50-vuotiaana, riskiluvut ovat vastaavasti suuremmat: noin 7 %, 12 % ja 24 % (25). Haimasyöpäsuvuissa on kirjallisuudessa kuvattu myös antisipaatiota, eli haimasyöpä voi ilmetä seuraavissa sukupolvissa aikaisempaa nuoremmalla iällä (26).

Riskiä on vaikea arvioida suvuittain esiintyvässä haimasyöpäalttiudessa, kun geenitutkimuksessa ei todeta selittävää muutosta. Julkaistuihin sarjoihin sisältyy usein henkilöitä, joilla on todettu geenivirhe. Tuoreen tutkimuksen mukaan nuorimman haimasyöpäpotilaan sairastumisiän mediaani on näissä haimasyöpäsuvuissa 56 vuotta (27).

Perinnöllisiin syöpäalttiusoireyhtymiin ja perinnöllisiin haimatulehduksiin liitetty haimasyöpäriski vaihtelee eri tutkimuksissa. Geenivirheet voidaan jakaa kahteen ryhmään syöpäriskin ja seurantasuosituksen perusteella: erittäin suuri riski (I) ja suuri riski (II) (taulukko 2).

I) Erittäin suuren riskin potilasryhmään, jossa haimasyöpäriski on 7–53 %, kuuluvat kaikki *STK11*- ja *CDKN2A*-sekä tietyt *PRSS1*-geenivirheiden kantajat (13,28). Tätä potilasryhmää suositellaan seurattavan tehostetusti riippumatta siitä, onko suvussa todettu haimasyöpää.

II) Suuren riskin potilasryhmään kuuluvat *ATM*-, *TP53*-, *BRCA2*- ja *PALB2*-geenivirheiden kantajat, joilla haimasyöpäriski on noin 3–10 % (13,28). *ATM*-, *TP53*-, *BRCA2*- ja *PALB2*-geenivirheiden kantajille suositellaan seurantaa, jos 1. asteen sukulaisella on haimasyöpä, koska nykykäsityksen mukaan kyseisillä geenivirheen kantajilla on suvussa suurin riski sairastua haimasyöpään.

BRCA2-geeniin liittyy merkittävästi suurempi haimasyöpäriski kuin *BRCA1*-geenivirheeseen (28,29,30,31). *PALB2*-geeniin liittyvä elämänaikainen haimasyöpäriski on kohtalainen, jollei suvussa ole haimasyöpään sairastuneita henkilöitä. Pääosin riski on 2–3 %, mutta osalla henkilöistä riski vastaa *BRCA2*-geenivirheen riskiä (28,32). Asiantuntija-arvioiden mukaan riski on todennäköisesti selvästi suurempi, jos potilaan 1. asteen sukulaisella on todettu haimasyöpä (13,30). *PALB2*-geeniin liittyvään yleiseen suomalaiseen valtamutaatioon liittyvää haimasyöpäriskiä ei vielä tunneta riittävästi.

Nykyinen seurantasuositus on geenikohtainen, mutta tulevaisuudessa tutkimustiedon karttuessa suosituksia voidaan linjata myös varianttikohtaisesti.

Suuren riskin potilaisiin kuuluvat myös suvuittain esiintyvän haimasyöpäalttiuden kriteerit täyttävät suvut (18), ja heille suositellaan seurantaa.

BRCA1-, *MLH1*-, *MSH2*-, *MSH6*- ja *EPCAM* -geenivirheiden kantajilla on todettu kohtalainen riski sairastua haimasyöpään, mutta nykytiedon valossa riski ei eroa merkittävästi väestötason riskistä eikä edellytä seurantaa (13,32,33,34). Potilasryhmän kohdalla suositellaan harkitsemaan seurantaa sukuhistorian perusteella riskissä oleville henkilöille käyttäen riskiryhmän II seurantaohjelmaa.

PMS2 -geenin geenivirheet ovat harvinaisia, ja niihin liittyy todennäköisesti pienempi syöpäriski kuin muihin MMR-geeneihin (mismatch-repair), joten myöskään *PMS2* -geeniä ei sisällytetä nykyiseen seurantasuositukseen (33,35).

Perinnölliseen haimatulehdukseen liittyvistä geeneistä ei *PRSS1* :tä lukuun ottamatta ole vielä tarpeeksi tietoa seurannan tueksi (22,23).

Lähtämisperusteet perinnöllisysselvittelyihin

Kansainvälisissä tutkimuksissa noin 10 %:lla haimasyöpäpotilaista on todettu jokin haimasyövälle altistava geenivirhe geenipaneelitutkimuksessa (11,12,36,37). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) suosittelee geenitestausta kaikille haimasyöpäpotilaille (38).

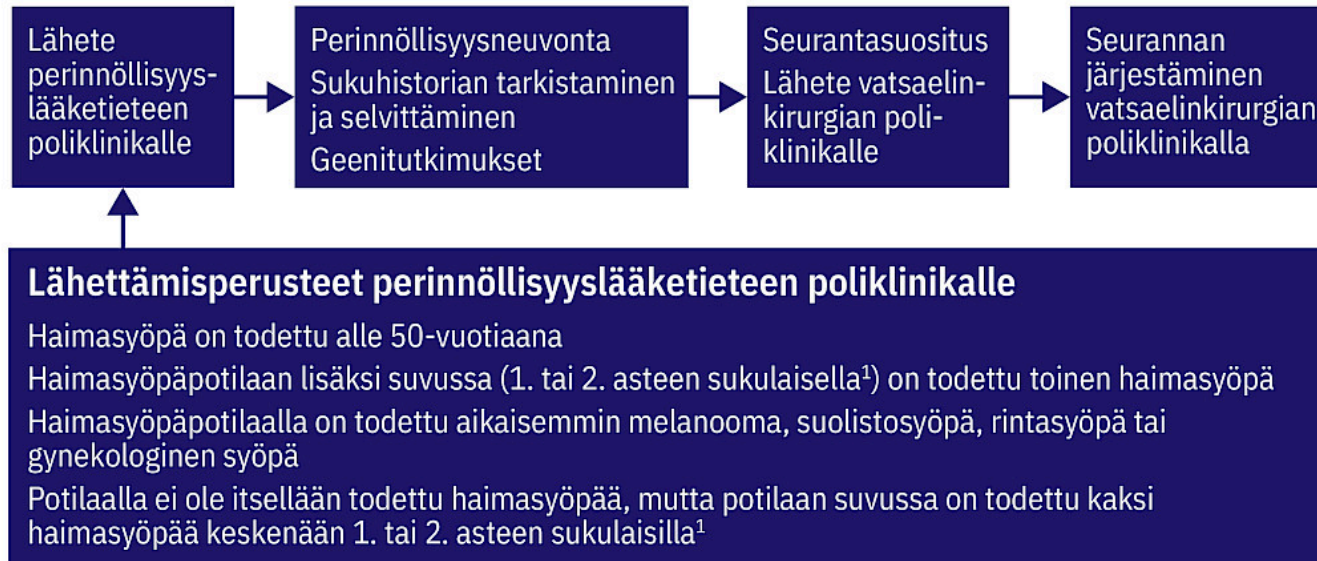
Suomessa kaikki haimasyöpäpotilaat, joiden 1. tai 2. asteen sukulaisella on todettu haimasyöpä, suositellaan lähettämään perinnöllisyyslääketieteen poliklinikalle perinnöllisyysneuvontaa, sukuanamneesin tarkentamista ja geenitutkimusten harkintaa varten.

Lisäksi on suositeltavaa tehdä lähete poikkeuksellisen nuorella iällä (alle 50-vuotiaana) sairastuneista sekä niistä, joilla on aikaisemmin todettu johonkin syöpäalttiusoireyhtymään sopiva toinen syöpäkasvain, vaikka suvussa ei muutoin olisi todettu haimasyöpää.

Lähetteen voi tehdä myös suoraan perinnöllisyyslääketieteen poliklinikalle perusterveydenhuollosta tai yksityiseltä sektorilta potilaasta, jolla itsellään ei ole haimasyöpää, kun potilaan suvussa on todettu kaksi haimasyöpää keskenään 1. tai 2. asteen sukulaisilla (kuva 1, kuvio 1).

KUVIO 1.

Perinnöllisysselvittelyiden lähettämisingindikaatit ja hoitopolku



¹ 1. asteen sukulaisia ovat potilaan lapset, sisarukset ja vanhemmat. 2. asteen sukulaisia ovat isovanhemmat, vanhempien sisarukset, lapsenlapset sekä sisarusten lapset (kuva 1).

Diagnostista geenipaneelitutkimusta suvussa kulkevan geenivirheen etsimiseksi tehdään vain potilaille, joilla on todettu haimasyöpä. Kun suvussa on todettu haimasyöpäpotilaalla syöpäalttiusoireyhtymään liittyvä geenivirhe, terveille sukulaisille voidaan tarjota kattavaa perinnöllisyysneuvontaa. Sen jälkeen suvussa esiintyvän geenivirheen ennustava geenitutkimus on mahdollinen sukulaisille, jotka ovat sen voineet periä. Seurannasta voidaan vapauttaa ne sukulaiset, joilla ei todeta suvussa esiintyvää syöpäalttiusoireyhtymälle altistavaa geenivirhettä.

Terveiden sukulaisten ennustavat geenitutkimukset tehdään vain perinnöllisyyslääketieteen poliklinikan järjestäminä. Suuressa haimasyöpäriskissä olevat potilaat keskitetään yliopistosairaaloiden vatsaelinkirurgian poliklinikalle seurannan järjestämiseksi (kuvio 1).

Perinnölliset haimasyövälle altistavat geenivirheet

Perinnöllisen haimasyöpäalttiuden geenitutkimukset

Suomessa haimasyöpöpotilaille suositellaan tarjottavan geenipaneelitutkimus, missä tutkitaan vähintään *STK11*, *CDKN2A*, *PRSS1*, *ATM*, *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* ja *PMS2*. Geenipaneelien sisällöt päivittyvät laboratorioissa säännöllisesti uusien tutkimustulosten ja suositusten mukaan.

STK11

STK11 -geeni (OMIM 602216) on kasvunrajoitegeeni, joka osallistuu solusyklin säätelyyn. *STK11* -geenivirheet aiheuttavat autosomaalisesti vallitsevasti periytyvän Peutz–Jeghersin oireyhtymän, joka on perinnöllinen suoliston polypoositauti. Oireyhtymään liittyvät mukokutaaniset pigmenttiläiskät ja suoliston hamartoomat sekä lisääntynyt riski sairastua useisiin eri syöpäkasvaimiin kuten haimasyöpään, suolistosyöpään, rintasyöpään ja gynekologisiin syöpäkasvaimiin (39).

CDKN2A

CDKN2A -geeni (OMIM 600160) on kasvunrajoitegeeni, joka osallistuu solusyklin säätelyyn. *CDKN2A* -geenivirheet aiheuttavat autosomaalisesti vallitsevasti periytyvän FAMMMPC-oireyhtymän (familial atypical multiple mole and melanoma-pancreatic syndrome tai melanoma-pancreatic syndrome). Oireyhtymään liittyy noin 70 %:n riski sairastua melanoomaan ja noin 20 %:n riski sairastua haimasyöpään (40).

PRSS1

PRSS1 -geenin (OMIM 276000) koodaama trypsinogeeni on haiman erittämän ruuansulatusentsyymin trypsiinin esiaste, jonka ennenaikainen aktivoituminen haimakudoksessa aiheuttaa haimatulehduksen. *PRSS1* -geenin geenivirheet aiheuttavat autosomaalisesti vallitsevasti periytyvää perinnöllistä haimatulehdusta, johon voi liittyä toistuvia akuutteja haimatulehduksia ja taudin edetessä krooninen haimatulehdus (41).

ATM

ATM -geeni (OMIM 607585) on kasvunrajoitegeeni, joka osallistuu DNA:n vaurioiden korjaukseen. *ATM* -geenivirheet on liitetty autosomaalisesti vallitsevasti periytyvään perinnölliseen rintasyöpään ja haimasyöpään sekä autosomaalisesti peittyvästi periytyvään ataksia-telangiektasiasairauteen (42).

TP53

TP53 -geeni (OMIM 191170) voi toimia sekä kasvunrajoitegeeninä että onkogeeninä. Geenin toiminnan lopettavat variantit (loss-of-function) estävät kasvunrajoittamisen kasvaimissa. Geenissä esiintyy myös aminohappomuutoksen aiheuttavia gain-of-function-variantteja, jotka aikaansaavat uusia toimintoja, jotka johtavat kasvaimen syntyyn (43).

TP53 -geenivirheet aiheuttavat autosomaalisesti vallitsevasti periytyvää Li–Fraumenin oireyhtymää ja perinnöllistä *TP53* -geeniin liittyvää syöpäalittuisoireyhtymää, joihin liittyy riski sairastua useisiin eri syöpäkasvaimiin kuten rintasyöpään, pehmytkudos- ja luusarkoomaan, aivokasvaimiin, lisämunuaiskuoren syöpään ja haimasyöpään (44).

BRCA1, BRCA2 ja PALB2

BRCA1- (OMIM 113705), *BRCA2*- (OMIM 600185) ja *PALB2* -geenit (OMIM 610355) ovat kasvunrajoitegeenejä, jotka osallistuvat DNA:n vaurioiden korjaukseen homologisen rekombinaation mekanismilla (45,46). *BRCA1*-, *BRCA2*- ja *PALB2* -geenivirheet periytyvät autosomaalisesti vallitsevasti, ja niihin liittyy haimasyöpäriskin lisäksi suuri riski sairastua rintasyöpään sekä geenikohtaisesti vaihteleva riski sairastua munasarjasyöpään (32,45).

MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM ja PMS

MLH1- (OMIM 120436), *MSH2*- (OMIM 609309), *MSH6*- (OMIM 600678) ja *PMS* (OMIM 2600259) -geenit osallistuvat DNA:n kahdentumisvirheiden korjaukseen muodostamalla MMR-mekanismiin. *EPCAM* -geeni (OMIM 185535) ei kuulu MMR-mekanismiin, mutta sen deleetiot aiheuttavat *MSH2* -geenin hypermetylaation, joka sammuttaa *MSH2* -geenin toiminnan (47).

MMR-geenivirheet aiheuttavat autosomaalisesti vallitsevasti periytyvää Lynchin oireyhtymää ja harvinaista lapsuusiässä alkavaa autosomaalisesti peittyvästi periytyvää CMMRD-oireyhtymää (constitutional MMR deficiency syndrome).

Lynchin oireyhtymään liittyy geenikohtaisesti vaihteleva riski sairastua erilaisiin syöpäkasvaimiin kuten paksu- ja peräsuolensyöpään, kohtusyöpään, mahasyöpään, munasarjasyöpään, virtsateiden syöpään ja haimasyöpään (12,33,35).

Perinnöllisen haimasyöpäalttiuden kansallinen seurantaohjelma

Seurannan tavoitteena on vähentää haimasyöpäkuolleisuutta ja parantaa ennustetta tunnistamalla haimasyöpä mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

Seurannan hyödyt ja kustannustehokkuus

Kansallinen seurantasuositus on luotu kansainvälisten seurantasuosituksen pohjalta. Se on rajattu erittäin suuren ja suuren riskin seurantaryhmiin, koska näyttöä ei ole vielä kattavasti kohtalaisen riskin geenien ryhmässä.

Seurantaryhmiin sisällytetään vain yksilöt, joiden riskin sairastua haimasyöpään arvioidaan olevan tutkitusti selvästi kohonnut verrattuna väestön riskiin. Geenivirheen kantajien riski on todennäköisesti vielä taulukon 2 riskiä suurempi silloin, kun 1. asteen sukulaisella on todettu haimasyöpä. Tämä on huomioitu seurantakriteereissä.

Mitä vähäisemmän riskin henkilöitä seurataan, sitä enemmän löytyy sattumalöydöksiä, joihin kohdistuu kirurgisia toimenpiteitä ja niihin sekä itse seurantaan liittyviä haittoja. Seurannan tehon pysyminen riittävänä suhteessa siihen kohdistuvaan resurssiin edellyttää, että potilaalla on suuren riskin geenivirhe tai suvuittain esiintyvän haimasyöpäalttiuden kriteerit täyttyvät.

Seuranta tullaan toteuttamaan julkisessa terveydenhuollossa, minkä vuoksi kustannustehokkuuden arviointi on suuremmassa roolissa kuin kansainvälisissä rekisteritutkimuksissa yleensä on. Haimasyöpäryhmämme linja on se, että suuren riskin yksilöiden seuranta tulee mahdollistaa julkisen terveydenhuollon kautta, koska tällä hetkellä terveydenhuollossa ei ole vaihtoehtoja kustannuspaikkaa.

Seurantakäytännöt ovat vaihdelleet sairaalakohtaisesti Suomessa, ja suosituksen tarkoitus on yhtenäistää seurantakäytäntöjä. Seurannassa olevia potilaita arvioidaan olevan yliopistosairaaloissa tällä hetkellä yhteensä noin 100.

Lisäämällä tietoisuutta perinnöllisestä haimasyöpäalttiudesta löydämme todennäköisesti uusia suuren riskin potilaita seurantaan. Perinnölliselle alttiudelle altistavat geenivirheet ovat väestössä harvinaisia ja seurantakriteerit tiukat, joten uusien seurantaan kuuluvien suuren riskin henkilöiden määrä ei todennäköisesti kasva kovin suureksi vuositasolla.

Tämänhetkisen tiedon perusteella suuren riskin geenivirheiden kantajien seuranta on perusteltua ja tehokasta sekä mahdollistaa haimasyöpien toteamisen varhaisessa vaiheessa ja siten parantaa merkittävästi diagnoosin jälkeistä elossaoloaika (18,48,49,50,51,52).

Kansainvälisissä laajoissa meta-analyyseissä merkittävien päätetapahtumien NNS-luvut (number needed to screen) ovat olleet 111–135 (53,54). Päätetapahtumien kokonaisesiintyvyydeksi suuren riskin yksilöillä arvioidaan kansainvälisissä tutkimuksissa 36–48 kk:n mediaaniseuranta-ajalla noin 2,25–3,3 % (49,52).

Vuosittainen seuranta magneettikuvauksella (MK) on tällä päätetapahtumafrekvenssillä todettu kustannustehokkaaksi (ICER eli incremental cost–effectiveness ratio alle 50 000 € / laatupainotettu elinvuosi) sekä tanskalaisessa että amerikkalais-hollantilaisessa kustannusvaikuttavuusanalyysissä (55,56). Sen sijaan tuoreen amerikkalaisen mallinnuksen mukaan seuranta MK:n ja endoskooppisen kaikututkimuksen yhdistelmällä oli kustannustehokasta vain erittäin suuren riskin yksilöillä (RR > 12) (57).

Vastaavasti toinen amerikkalainen tutkimus tarkasteli vuosittaisen endoskooppisella kaikututkimuksen avulla toteutetun seurannan tuloksia. Siinä esitettiin, että seuranta on kustannustehokasta, jos haimasyövän riski on yli 10 %, jäljellä oleva elossaolo on yli 16 vuotta ja jos endoskooppisella kaikututkimuksella jää diagnosoimatta alle 5 % tapauksista (58).

Suomalaisessa väestössä haimasyöväälle altistavien geenivirheiden ja päätetapahtumien määrää ei tunneta eikä NNS-arvoa voida siten määrittää. Perinnöllisen haimasyöpäalttiuden työryhmän on tarkoitus perustaa kansallinen perinnöllisen haimasyöpäalttiuden rekisteri, jolloin seuranta halutessaan suuren riskin yksilöt osallistuvat prospektiiviseen seurantatutkimukseen.

Seurantatutkimuksesta saadaan ajan kuluessa luotettava arvio vaikuttavuudesta ja kustannuksista. Seurantaohjelmaa päivitetään säännöllisesti kansainvälisten suositusten, uuden tutkimustiedon ja asiantuntija-arvioiden mukaisesti.

Seurannan toteutus Suomessa

Seurannan aloitusikä ja seurannan toteutus ovat geenikohtaisia (taulukko 2). Suurimmassa osassa suvuista seuranta tulisi aloittaa 50-vuotiaana tai 10 vuotta aikaisemmin kuin varhaisin haimasyöpä on todettu suvussa. Poikkeuksia ovat erittäin suuren riskin *STK11*-, *CDKN2A*- ja *PRSS1* -patogeenisten varianttien kantajat, joiden kohdalla seuranta tulisi aloittaa aiemmin.

Seurantaväliksi suositellaan 12 kuukautta, mikäli seurannassa ei todeta poikkeavia löydöksiä. Työryhmä suosittaa rutiininomaisen seurannan päättämistä 75-vuotiaana tai aikaisemmin, jos potilas ei sovellu haimakasvaimen kirurgiseen hoitoon. CA19-9-testiä ei suositella, ellei kuvantamisessa löydy poikkeavaa.

I) Erittäin suuren riskin geenien (*STK11*, *CDKN2A*, *PRSS1*) kohdalla suositellaan seuranta kaikille geenivirheen kantajille ylävatsan magneettikuvauksella yhdistettynä magneettikolangiografiaan (MK/MRCP) tai endoskooppisella kaikututkimuksella vuosittain ja vaihdellen menetelmää vuorovuosina.

II) Suuren riskin geenien (*ATM*, *TP53*, *BRCA2*, *PALB2*) kohdalla suositellaan seurantaan geenivirheen kantajille käyttäen MK/MRCP:tä vuosittain, mikäli vähintään yhdellä 1. asteen sukulaisella on todettu haimasyöpä. Suuren riskin suvuittain esiintyvässä haimasyöpäalttiudessa suositellaan seurantaan MK/MRCP:tä käyttäen vuosittain.

Magneettikuvaus seurannassa

Seurantakuvantamisen tulee olla tarkkuudeltaan riittävää mahdollisten alkuvaiheen muutosten toteamiseksi, eikä se saa aiheuttaa seurattavalle merkittävää haittaa. Soveltuvin kuvantamismenetelmä haiman kuvantamisseurannassa on MK, sillä oikein ja laadukkaasti toteutettuna se on resoluutioltaan hyvä eikä altista ionisoivalle säteilylle.

Kuvaukseen kuuluvat sekä tehoste- että MRCP-sarjat. Tarvittaessa tehostetuista kuvista tehdään myös subtraktiosarjat, jotka helpottavat tehostumisen tarkastelua.

Suosittelun kuvausprotokolla sekä lausuntojen laatimisen ohjeistus on kirjattu liiteaineistoon (liite 1, taulukko 3). Vakiomuotoinen lausuntopohja on suositeltava, koska se yhtenäistää arviointia ja parantaa lausuntojen laatua. Tietokonekerroskuvaus (TT) haimatumoriprotokollalla (59) on tarpeen jatkoselvittelynä silloin, jos magneettikuvassa todetaan epäilyttävää, potilaalla on vaikeatulkintainen krooninen haimatulehdus tai MK:lla ei saada syystä tai toisesta diagnostisia kuvia.

TAULUKKO 3.

Suuren riskin haimasyöpäpotilaan seurantakuvauksen protokolla

Kuvaussarja	Leikesuunta	Leikepaksuus, mm	Huomioitavaa
T2	Aksiaalinen	4	Rasvasupprimoituna
T2 / True FISP, Fiesta Balanced-FFE	Koronaalinen	4	
DWI	Aksiaalinen	5	b-arvot 50, 400, 800 ja ADC-kartta
T1 in/opp phase	Aksiaalinen	4	
MRCP 2D slab	Koronaalinen	40	
MRCP 3D	Koronaalinen	1,0–1,3	
T1 natiivi- ja dynaaminen tehostesarja	Aksiaalinen	3	Rasvasupprimoituna, tarvittaessa lisäksi subtraktiosarjat
T1 tehostesarja	Koronaalinen		Rasvasupprimoituna

Leikepaksuuksien on hyvä olla mahdollisimman ohuita, maksimissaan taulukossa esitetyt.

Endoskooppinen kaikututkimus seurannassa

Kansainvälisissä suosituksissa (CAPS, AGA, ASGE) suositellaan käyttämään seurannassa joko MK:ta tai endoskooppista kaikututkimusta tai näiden yhdistelmiä. Endoskooppisella kaikututkimuksella voidaan löytää pienet, kiinteät muutokset paremmin kuin MK:lla (27,60,61) tai TT:llä (62,63).

Endoskooppisella kaikututkimuksella voidaan ottaa myös näytteitä tutkimuksen aikana epäilyttävistä kohteista. Tyypillisiä varhaisen haimasyövän löydöksiä ovat niukkakaikuiset pesäkkeet, haimatiehyeen laajentuma tai stenoosi. Endoskooppisella kaikututkimuksella voidaan arvioida myös haimakystia (64).

Huolimatta kaikututkimuksen hyvistä puolista, tutkimus on kuitenkin tekijä- ja kokemusriippuvainen (65,66,67). Laadukas haimakudoksen arviointi vaatii riittävän määrän tutkimuksia vuodessa ja ajantasaisen laitteiston. Kuvien tarkastelu jälkikäteen edellyttää myös tutkimuksen tallennusmahdollisuutta.

Endoskooppisen kaikututkimuksen komplikaatoriski on vähäinen (70,71), mutta sen suorittaminen vaatii esilääkitystä, sedaatiota tai anestesiaa. Varsinkin anestesiassa tehtynä menetelmä on kalliimpi kuin MK.

Suomessa endoskooppisen kaikututkimuksen käyttökokemus on lisääntynyt viime vuosina. Työryhmä suosittaa menetelmän käyttöä erittäin suuren riskin potilasryhmälle vuorovuosin MK:n kanssa, jos paikallinen resurssitilanne sen sallii.

Kansainväliset suositukset eivät tue rutiininomaista profylaktista haimanpoistoa siihen liittyvän sairastuvuuden (diabetes, eksokriininen vajaatoiminta) ja kuolleisuuden (noin 2–5 %) vuoksi. Ainoastaan vaikeaan perinnölliseen haimatulehdukseen liittyvän *PRSSI* -geenivirheen yhteydessä koko haiman poistoa voi harkita yksilöllisesti suuren syöpäriskin vuoksi.

Viime vuosina sekä diabeteksen että eksokriinisen vajaatoiminnan hoito koko haiman poiston jälkeen on huomattavasti parantanut. Lisäksi sen vaikutus elämänlaatuun on todettu olevan vähäinen (68).

Lopuksi

Kansallisen seurantasuosituksen tavoitteena on vähentää haimasyöpäkuolleisuutta ja yhtenäistää nykyisiä seurantakäytäntöjä eri hyvinvointialueilla. Tällä hetkellä ei tiedetä suomalaisessa väestössä esiintyvien suuren riskin geenivirheiden esiintyvyyttä haimasyöpäpotilailla tai seurantaan ohjautuvien potilaiden tarkkaa määrää.

Laskennallisesti Suomessa vuosittain todetusta noin 1 200 haimasyövästä noin 120–150 voisi selittyä perinnöllisellä haimasyöpäalttiudella. Näistä vain pienelle osalle on toistaiseksi tehty geenipaneelitutkimus.

Seurantasuosituksen tavoite on auttaa klinikoita tunnistamaan perinnöllinen haimasyöpäalttius ja ohjata potilaat perinnöllisyys selvittelyihin. Tämän jälkeen seurannan organisointivastuu suositellaan keskittämään yliopistosairaaloiden vatsaelinkirurgian yksiköihin.

Työryhmän on tarkoitus päivittää seurantasuositusta säännöllisesti ja perustaa suomalainen perinnöllisen haimasyöpäalttiuden potilasrekisteri. Rekisterin avulla voimme arvioida seurannan toteutumista ja tehokkuutta.

Yksilöllinen geeniohjattu lääkehoito tulee ohjaamaan geenitutkimusten tarvetta haimasyöpöpotilailla. On todennäköistä, että tulevaisuudessa kaikille haimasyöpöpotilaille tarjotaan geenitutkimuksia jo diagnoosivaiheessa.

Kiitokset Suomen Perinnöllisyyslääkärit ry:lle, Suomen Gastroenterologiyhdistykselle, Suomen Gastrokirurgit ry:lle ja Suomen Vatsaradiologit yhdistykselle yhteistyöstä. Lisäksi kiitos Lynchin oireyhtymään perehtyneelle tenure track-professori ja ylilääkäri Toni Seppälälle kommentoinnista artikkeliin liittyen.

Lue lisää: [Kansallinen suositus auttaa tunnistamaan perinnöllisen haimasyöpöä](#)

LIITE 1. Haiman magneettikuvantaminen

Kirjoittajat

Sini Keskinen

LL, perinnöllisyyslääketieteen erikoistuva lääkäri

Varha, Turun yliopistollinen keskussairaala, medisiininen toimialue, kliininen genetiikka ja Tyks laboratoriot genomiikka sekä Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

Reea Ahola

LT, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri

Pirha, Tampereen yliopistollinen sairaala, gastroenterologian ja vatsaelinkirurgian vastuualue

Kristiina Aittomäki

professori emer., perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

Helsingin yliopisto, lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto

Perttu Arkkila

professori, sisätautien- ja gastroenterologian erikoislääkäri

Hus Vatsakeskus, gastroenterologia ja Helsingin yliopisto

Maria Haanpää

LT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, osastonylilääkäri

Varha, Turun yliopistollinen keskussairaala, Tyks laboratoriot, genomiikka

Outi Kuismin

LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

Pohde, Oulun yliopistollinen sairaala, perinnöllisyyspoliklinikka

Pekka Lammi

LL, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri

PSHVA, Kuopion yliopistollinen sairaala, vatsaelinkirurgian klinikka

Johanna Louhimo

LKT, dosentti, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri, vanhempi kliininen opettaja

Helsingin yliopistollinen sairaala, Hus Vatsakeskus ja Helsingin yliopisto

Marika Mäkinen
LL, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
PSHVA, Kuopion yliopistollinen sairaala, perinnöllisyyspoliklinikka

Minna Nortunen
LT, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri
Pohde, Oulun yliopistollinen sairaala, Oys Vatsakeskus, somatiikan toimialue

Minna Pöyhönen
professori, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Helsingin yliopisto, lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto ja
soveltavan kasvaingenomiikan tutkimusohjelma, Hus Diagnostiikkakeskus, Huslab Genetiikka ja kliininen farmakologia sekä ERN
Genturis

Irina Rinta-Kiikka
LT, dosentti, radiologian erikoislääkäri
Pirha, Tampereen yliopistollinen sairaala, radiologian vastuualue

Minna Kankuri-Tammilehto*
LT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, ylilääkäri, palvelualuejohtaja
Varha, Turun yliopistollinen keskussairaala, medisiininen toimialue, kliininen genetiikka

Saila Kauhanen*
LT, dosentti, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri
Varha, Turun yliopistollinen keskussairaala, vatsaelinkirurgian ja urologian klinikka

*Kirjoittajat ovat osallistuneet käsikirjoituksen laatimiseen tasavertaisesti.

Sidonnaisuudet

Sini Keskinen: Apurahat (Suomen Gastroenterologiyhdistys: kirjoitusapuraha, Tyks-säätiö), muu (väitöskirjatyö perinnöllisestä haimasyöpäalttiudesta Varhan alueella).

Reea Ahola: Apurahat (Suomen Gastroenterologiyhdistys: kirjoitusapuraha).

Kristiina Aittomäki: Ei sidonnaisuuksia.

Perttu Arkkila: Matka-, majoitus- tai kokouskulut (Mediq).

Maria Haanpää: Ei sidonnaisuuksia.

Outi Kuismin: Ei sidonnaisuuksia.

Pekka Lammi: Ei sidonnaisuuksia.

Johanna Louhimo: Ei sidonnaisuuksia.

Marika Mäkinen: Ei sidonnaisuuksia.

Minna Nortunen: Korvaus käsikirjoituksen kirjoittamisesta tai tarkistamisesta (Suomen Gastroenterologiyhdistys).

Minna Pöyhönen: Ei sidonnaisuuksia.

Irina Rinta-Kiikka: Apurahat (Suomen Gastroenterologiyhdistys: kirjoitusapuraha)

Minna Kankuri-Tammilehto: Luentopalkkiot (Pfizer: koulutustilaisuus Perinnöllinen syöpä – Moniammatillisia näkökulmia klinikon arkeen).

Saila Kauhanen: Korvaus käsikirjoituksen kirjoittamisesta tai tarkistamisesta (Suomen Gastroenterologiyhdistys).

Kirjallisuutta

- 1 Wood LD, Hruban RH. Pathology and molecular genetics of pancreatic neoplasms. *Cancer J* 2012;18:492–501. doi.org/10.1097/PPO.0b013e31827459b6
- 2 Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:493–502. doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x
- 3 Seppä K, Tanskanen T, Heikkinen S, Malila N, Pitkääniemi J. Syöpä 2021. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. syoparekisteri.fi/raportit-ja-katsaukset/syopa-raportti/
- 4 Syöpätilastosovellus – Syöpärekisteri. (siteerattu 13.11.2023). syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/
- 5 Aaltonen P, Carpén O, Mustonen H ym. Long-term nationwide trends in the treatment of and outcomes among pancreatic cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2022;48:1087–92. doi.org/10.1016/j.ejso.2021.11.116
- 6 Huang L, Jansen L, Balavarca Y ym. Stratified survival of resected and overall pancreatic cancer patients in Europe and the USA in the early twenty-first century: a large, international population-based study. *BMC Med* 2018;16:125. doi.org/10.1186/s12916-018-1120-9
- 7 Blackford AL, Canto MI, Klein AP, Hruban RH, Goggins M. Recent trends in the incidence and survival of stage 1A pancreatic cancer: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Natl Cancer Inst* 2020;112:1162–9. doi.org/10.1093/jnci/djaa004
- 8 European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789–804. doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316027
- 9 Ohtsuka T, Fernandez-Del Castillo C, Furukawa T ym. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 2024;24:255–70. doi.org/10.1016/j.pan.2023.12.009
- 10 Hu C, Hart SN, Polley EC ym. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2018;319:2401–9. doi.org/10.1001/jama.2018.6228
- 11 Gardiner A, Kidd J, Elias MC ym. Pancreatic ductal carcinoma risk associated with hereditary cancer-risk genes. *J Natl Cancer Inst* 2022;114:996–1002. doi.org/10.1093/jnci/djac069
- 12 Kasuga A, Okamoto T, Udagawa S ym. Molecular features and clinical management of hereditary pancreatic cancer syndromes and familial pancreatic cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23:1205. doi.org/10.3390/ijms23031205
- 13 Klatte DCF, Wallace MB, Löhr M, Bruno MJ, van Leerdam ME. Hereditary pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022;58–59:101783. doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101783
- 14 Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A. Pancreatic cancer: Advances and challenges. *Cell* 2023;186:1729–54. doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.014

- 15 Llach J, Carballal S, Moreira L. Familial pancreatic cancer: current perspectives. *Cancer Manag Res* 2020;12:743-758. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S172421>
- 16 Gentiluomo M, Canzian F, Nicolini A, Gemignani F, Landi S, Campa D. Germline genetic variability in pancreatic cancer risk and prognosis. *Semin Cancer Biol* 2022;79:105–131. doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.08.003
- 17 Canto MI, Harinck F, Hruban RH ym. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62:339–47. doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303108
- 18 Goggins M, Overbeek KA, Brand R ym. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020;69:7–17. doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352
- 19 Sawhney MS, Calderwood AH, Thosani NC ym. ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc* 2022;95:817–26. doi.org/10.1016/j.gie.2021.12.001
- 20 Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review. *Gastroenterology* 2020;159:358–62. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.088
- 21 Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2021;26:1784–92. doi.org/10.1007/s10147-021-02015-6
- 22 Le Cosquer G, Maulat C, Bournet B, Cordelier P, Buscail E, Buscail L. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: pathogenesis and diagnostic approach. *Cancers Basel* 2023;15:761. doi.org/10.3390/cancers15030761
- 23 Greenhalf W, Lévy P, Gress T ym. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 2020;20:910–8. doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.011
- 24 Antwi SO, Fagan SE, Chaffee KG ym. Risk of different cancers among first-degree relatives of pancreatic cancer patients: influence of probands' susceptibility gene mutation status. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:264–71. doi.org/10.1093/jnci/djx272
- 25 Porter N, Laheru D, Lau B ym. Risk of pancreatic cancer in the long-term prospective follow-up of familial pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2022;114:1681–8. doi.org/10.1093/jnci/djac167
- 26 McFaul CD, Greenhalf W, Earl J ym. Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut* 2006;55:252–8. doi.org/10.1136/gut.2005.065045

- 27 Overbeek KA, Levink IJM, Koopmann BDM ym. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut* 2022;71:1152–60. doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323611
- 28 Stoffel EM, Brand RE, Goggins M. Pancreatic cancer: changing epidemiology and new approaches to risk assessment, early detection, and prevention. *Gastroenterology* 2023;164:752–65. doi.org/10.1053/j.gastro.2023.02.012
- 29 Li S, Silvestri V, Leslie G ym. Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *J Clin Oncol* 2022;40:1529–41. doi.org/10.1200/JCO.21.02112
- 30 Chen X, Meyer MA, Kemppainen JL ym. Risk of syndrome-associated cancers among first-degree relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma with pathogenic or likely pathogenic germline variants. *JAMA Oncol* 2023;9:955–61. doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0806
- 31 Laish I, Schechter M, Dancour A ym. The benefit of pancreatic cancer surveillance in carriers of germline BRCA1/2 pathogenic variants. *Cancer* 2024;130:256–66. doi.org/10.1002/cncr.35052
- 32 Yang X, Leslie G, Doroszuk A ym. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol* 2020;38:674–85. doi.org/10.1200/JCO.19.01907
- 33 Møller P, Seppälä TT, Bernstein I ym. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306–16. doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057
- 34 Dominguez-Valentin M, Haupt S, Seppälä TT ym. Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database. *EClinicalMedicine* 2023;58:101909. doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101909
- 35 Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT ym. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med* 2020;22:15–25. doi.org/10.1038/s41436-019-0596-9
- 36 Astiazaran-Symonds E, Goldstein AM. A systematic review of the prevalence of germline pathogenic variants in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2021;56:713–21. doi.org/10.1007/s00535-021-01806-y
- 37 Rainone M, Singh I, Salo-Mullen EE, Stadler ZK, O'Reilly EM. An emerging paradigm for germline testing in pancreatic ductal adenocarcinoma and immediate implications for clinical practice: a review. *JAMA Oncol* 2020;6:764–71. doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5963
- 38 Daly MB, Pal T, AlHilli Z ym. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 3.2024, The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, National Comprehensive Cancer Network. (siteerattu 20.5.2024). www.nccn.org/home/

- 39 Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF ym. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975–86. doi.org/10.1136/gut.2009.198499
- 40 Overbeek KA, Rodríguez-Gironde MD, Wagner A ym. Genotype-phenotype correlations for pancreatic cancer risk in Dutch melanoma families with pathogenic CDKN2A variants. *J Med Genet* 2021;58:264–9. doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106562
- 41 Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA ym. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141–5. doi.org/10.1038/ng1096-141
- 42 Roberts NJ, Jiao Y, Yu J ym. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012;2:41–6. doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0194
- 43 Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-Donahue CA. The pancreatic cancer genome revisited. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:469–81. doi.org/10.1038/s41575-021-00463-z
- 44 Guha T, Malkin D. Inherited TP53 mutations and the Li–Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7:a026187. doi.org/10.1101/cshperspect.a026187
- 45 Zhao W, Wiese C, Kwon Y, Hromas R, Sung P. The BRCA tumor suppressor network in chromosome damage repair by homologous recombination. *Annu Rev Biochem* 2019;88:221–45. doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111058
- 46 Jones S, Hruban RH, Kamiyama M ym. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009;324:217. doi.org/10.1126/science.1171202
- 47 Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R ym. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2011;32:407–14. doi.org/10.1002/humu.21446
- 48 Klatte DCF, Boekestijn B, Onnekink AM ym. Surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals leads to improved outcomes: a propensity score-matched analysis. *Gastroenterology* 2023;164:1223–31.e4. doi.org/10.1053/j.gastro.2023.02.032
- 49 Dbouk M, Katona BW, Brand RE ym. The multicenter cancer of pancreas screening study: impact on stage and survival. *J Clin Oncol* 2022;40:3257–66. doi.org/10.1200/JCO.22.00298
- 50 Koopmann BDM, Omidvari AH, Lansdorp-Vogelaar I, Cahen DL, Bruno MJ, de Kok IMCM. The impact of pancreatic cancer screening on life expectancy: A systematic review of modeling studies. *Int J Cancer* 2023;152:1570–80. doi.org/10.1002/ijc.34379
- 51 Paiella S, Capurso G, Carrara S ym. Outcomes of a 3-year prospective surveillance in individuals at high risk of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2024;119:739–47. doi.org/10.14309/ajg.0000000000002546

- 52 Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G, Poley JW, Delle Fave G, Capurso G. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J* 2018;6:489–99. doi.org/10.1177/2050640617752182
- 53 Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, Das A, Wallace MB. Diagnostic yield from screening asymptomatic individuals at high risk for pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:41–53. doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.065
- 54 Kogekar N, Diaz KE, Weinberg AD, Lucas AL. Surveillance of high-risk individuals for pancreatic cancer with EUS and MRI: a meta-analysis. *Pancreatology* 2020;20:1739–46. doi.org/10.1016/j.pan.2020.10.025
- 55 Joergensen MT, Gerdes AM, Sorensen J, Schaffalitzky de Muckadell O, Mortensen MB. Is screening for pancreatic cancer in high-risk groups cost-effective? – Experience from a Danish national screening program. *Pancreatology* 2016;16:584–92. doi.org/10.1016/j.pan.2016.03.013
- 56 Corral JE, Das A, Bruno MJ, Wallace MB. Cost-effectiveness of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals: an economic analysis. *Pancreas* 2019;48:526–36. doi.org/10.1097/MPA.0000000000001268
- 57 Peters MLB, Eckel A, Seguin CL ym. Cost-effectiveness analysis of screening for pancreatic cancer among high-risk populations. *JCO Oncol Pract* 2024;20:278–90. doi.org/10.1200/OP.23.00495
- 58 Kumar S, Saumoy M, Oh A ym. Threshold analysis of the cost-effectiveness of endoscopic ultrasound in patients at high risk for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2021;50:807–14. doi.org/10.1097/MPA.0000000000001835
- 59 Suomen Vatsaradiologit. Vatsan-TT-ohjeistus. (siteerattu 25.4.2024). view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fsry.fi%2Fapp%2Fuploads%2Fsites%2F5%2F2021%2F06%2FVatsan-TT-ohjeistus.docx&wdOrigin=BROWSELINK
- 60 Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2019;54:19–32. doi.org/10.1007/s00535-018-1519-2
- 61 Harinck F, Konings IC, Kluijdt I ym. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut* 2016;65:1505–13. doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308008
- 62 Ikemoto J, Serikawa M, Hanada K ym. Clinical analysis of early-stage pancreatic cancer and proposal for a new diagnostic algorithm: a multicenter observational study. *Diagnostics Basel* 2021;11:287. doi.org/10.3390/diagnostics11020287
- 63 Krishna SG, Rao BB, Ugbarugba E ym. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2017;31:4558–67. doi.org/10.1007/s00464-017-5516-y

- 64 Yamada R, Tsuboi J, Murashima Y, Tanaka T, Nose K, Nakagawa H. Advances in the early diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma and premalignant pancreatic lesions. *Biomedicines* 2023;11:1687. doi.org/10.3390/biomedicines11061687
- 65 Topazian M, Enders F, Kimmey M ym. Interobserver agreement for EUS findings in familial pancreatic-cancer kindreds. *Gastrointest Endosc* 2007;66:62–7. doi.org/10.1016/j.gie.2006.09.018
- 66 Soares JB, Iglesias-Garcia J, Goncalves B ym. Interobserver agreement of EUS elastography in the evaluation of solid pancreatic lesions. *Endosc Ultrasound* 2015;4:244–9. doi.org/10.4103/2303-9027.163016
- 67 Wani S, Han S, Simon V ym. Setting minimum standards for training in EUS and ERCP: results from a prospective multicenter study evaluating learning curves and competence among advanced endoscopy trainees. *Gastrointest Endosc* 2019;89:1160–8.e9. doi.org/10.1016/j.gie.2019.01.030
- 68 Scholten L, Latenstein AE, Aalfs CM ym. Prophylactic total pancreatectomy in individuals at high risk of pancreatic ductal adenocarcinoma (PROPAN): systematic review and shared decision-making programme using decision tables. *United Eur Gastroenterol J* 2020;8:865–77. doi.org/10.1177/2050640620945534