

Sanni Söderlund, Marianna Viukari, Helena Leijon, Veera Ahtiainen,  
Kristiina Aittomäki ja Camilla Schalin-Jääntti

## Perinnölliset feokromosytooma- paraganglioomaoireyhtymät

Feokromosytoomat ja paraganglioomat (PPGL) ovat harvinaisia neuroendokriinisia kasvaimia, joiden taustalta löytyy usein perinnöllinen alttius. Noin 40 %:lla potilaista voidaan todeta ituradan patogeeninen variantti kasvaimille altistavassa geenissä. Mikäli variantti todetaan, pitkäaikainen seuranta on aiheellista leikkaushoidon jälkeen taudin uusiutumisen riskin vuoksi. Potilaat ohjataan perinnöllisyysneuvontaan. Potilaiden ja heidän patogeenista varianttia kantavien oireettomien sukulaistensa seuranta suunnitellaan yksilöllisesti. PPGL-kasvaimen taustalla oleva geeni ja sen variantti vaikuttavat taudin kliiniseen kuvaan kuten kasvainten lukumäärään, sijaintiin, hormonaaliseen aktiivisuuteen ja metastasointiriskiin. Geenin ja siihen liittyvän patogeneesin perusteella kasvaimet voidaan luokitella pseudohypoksiseen ryhmään, kinaasisignaalintiryhmään ja Wnt-signaalintiryhmään. Levinneen taudin hoito voidaan tulevaisuudessa räätälöidä yhä tarkemmin kysymyksessä olevan geneettisen taustan mukaan.

**F**eokromosytoomat ja paraganglioomat (PPGL) ovat harvinaisia neuroendokriinisia kasvaimia, joista osa voi erittää katekoliamiineja ja siten aiheuttaa sydän- ja verenkierokomplikaatioita. Paraganglioomat saavat alkunsa sympaattisista paraganglioista, joita on esimerkiksi retroperitoneumissa sekä vatsa- ja rintaontelon alueella, tai parasympaattisista paraganglioista, joita on ensisijaisesti pään ja kaulan alueella. Feokromosytoomaksi kutsutaan sympaattista paraganglioomaa, joka saa alkunsa lisämunuaisen ytimen kromaffinisoluista. PPGL:n vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi on arvioitu 0,4–9,5 uutta tapausta miljoonaa henkilöä kohti (1).

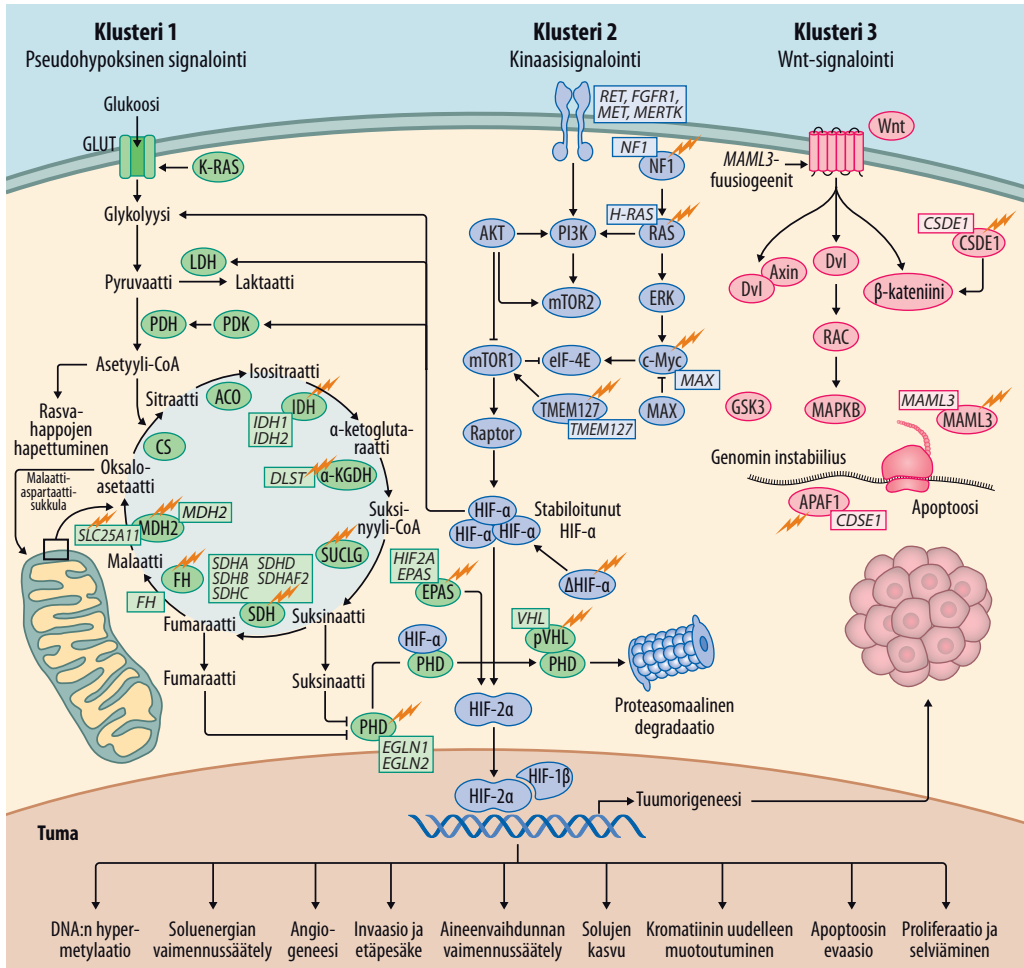
### Geenimuutosten merkitys kasvaimen synnissä

PPGL-kasvainryhmään liittyy vahva geneettinen tausta: nykyään noin 40 %:ssa tapauksista voidaan todeta ituradassa patogeeninen variantti jossain tunnetussa PPGL-oireyhtymälle altistavassa geenissä (2–4). PPGL:n geneettinen tausta on monimuotoinen: kasvaimen syn-

nyn ajurina voi toimia ituradan patogeeninen variantti, somaattinen patogeeninen variantti tai geenifusio. Vähintään 20 PPGL:ään liittyvää alttiusgeeniä, 20 ajurigeeniä ja 12 geneettistä oireyhtymää on tunnistettu. Hyvin tunnettujen ajurigeenien lisäksi tunnetaan useita taudinkuvaa muokkaavia geenejä.

Kasvaimen geneettinen tausta vaikuttaa kliiniseen kuvaan, kuten kasvainten lukumäärään, sijaintiin, hormonaaliseen aktiivisuuteen sekä kasvainten kykyyn lähettää etäpesäkkeitä (4,5). Kasvaimet voidaan jakaa samankaltaisen patogeneesin ja biologian perusteella kolmeen ryhmään eli klusteriin, jotka ovat pseudohypoksinen ryhmä, kinaasisignaalintiryhmä ja Wnt-signaalintiryhmä (KUVA 1) (5).

**Pseudohypoksisen ryhmän** kasvainten kehittämisessä keskeistä on patologinen hypoksinen vaste, jossa hypoksian indusoima tekijä (HIF) stabiloituu hapekkaissa olosuhteissa ja HIF:n kohdegeenit aktivoituvat, mikä altistaa kasvaimen synnylle (6). Pseudohypoksinen ryhmä voidaan jakaa kahteen alaryhmään, joista toisessa patogeeninen variantti esiintyy sitruunahappokiertoon liittyvässä geenissä ja



**KUVA 1.** Feokromosytoomien ja paragangliomien geneettinen tausta ja signaalireitit. Geenit on ryhmitelty kolmeen ryhmään eli klusteriin. Klusterin 1 PPGL:t, pseudohypoksiaryhmä, sisältää patogeenisia variantteja muun muassa geneeissä *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *FH*, *VHL* ja *EPAS1*. Klusterin 2 PPGL:t, kinaasisignaloitiryhmä, sisältää patogeenisia variantteja geneeissä *RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX* ja *H-RAS*. Klusteri 3, Wnt-signaloitiryhmä, sisältää patogeenisia variantteja geenissä *CSDE1* ja *UBTF-MAML3*-geenifuusion.

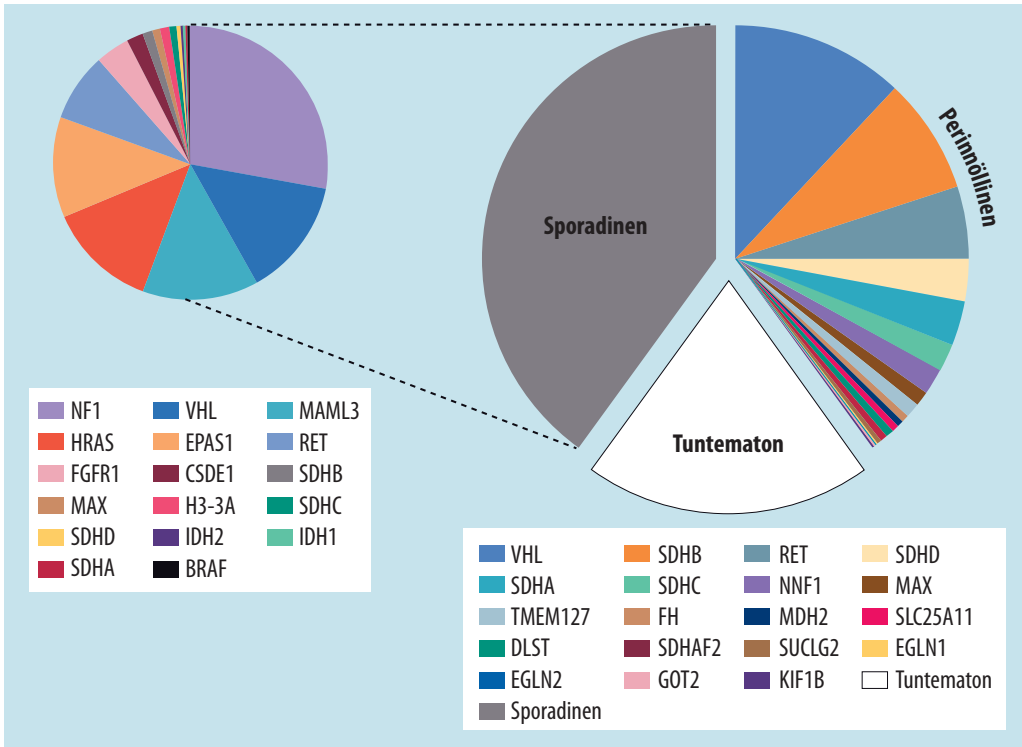
toisessa hypoksiasignaaliin liittyvässä geenissä (2,7,8).

Sitruunahappokierron mitokondriaalisessa suksinyylidehydrogenaasientsyymikompleksissa (SDH), jolla on alayksiköt *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* sekä kokoamistekijä *SDHAF2*, saattaa esiintyä ituradan patogeenisia variantteja ja harvoin myös somaattisia patogeenisia variantteja (KUVA 1). PPGL on liitetty myös patogeeneisiin variantteihin sitruunahappokierron entsyymeissä *FH* (fumaraattihydrataasi), *MDH2* (malaattidehydrogenaasi) ja *IDH* (isositraattidehydrogenaasi). Sitruunahappokiertoon liittyvissä PPGL:issä esiintyy pseu-

dohypoksisen transkriptioprofiilin ja angiogeneesisignoinnin lisäksi usein laajaa DNA:n hypermetylaatiota.

Pseudohypoksisen ryhmän toisen, hypoksiasignaaliin liittyvän alaryhmän taustalla ovat *VHL*:ään (von Hippel–Lindau) ja *EPAS1*:een (endothelial PAS domain containing protein 1, tunnetaan myös nimellä *HIF2α*) liittyvät somaattiset ja ituradan patogeeniset variantit. Mutatoitunut *VHL*-geeni ei tuota toimivaa *VHL*-proteiinia, jonka puuttuessa *HIF* ei hajoa normaalisti vaan stabiloituu, mikä aiheuttaa pseudohypoksisen vasteen (7,9).

**Kinaasisignaloitiryhmään** sisältyvät pato-



**KUVA 2.** Patogeenisten varianttien jakautuminen PPGL-alttiusgeeneissä. PPGL-potilaista 40 %:lla on patogeeninen variantti ituradassa. PPGL:istä 30 % on sporadisia ja sisältää somaattisia patogeenisia variantteja, ja 30 %:lla potilaista ei ole patogeenista varianttia missään tunnetussa geenissä.

geeniset variantit aiheuttavat onkogeenisten kinaasisignaalireittien, kuten RAS/RAF/ERK:n ja P13Kinase/AKT/mTOR:n aktivoitumisen. Tavallisin perinnöllinen kasvaintautioireyhtymä tässä ryhmässä on MEN2 (tyypin 2 multipeli endokriininen neoplasia), jossa *RET*-esisyöpägeenissä (*RET*) on aktivoiva patogeeninen variantti. Myös *NF1*:n (neurofibromiini 1), *MAX*:n (*MYC*-geeniin liittyvä tekijä X), *TMEM127*:n (transmembraaniproteiini 127) ja *KIF1B*:n (kinesiiniperheen jäsen 1 B) patogeeniset variantit sisältyvät tähän ryhmään (2,7,9). Onkogeenisten kinaasisignaalireittien aktivoituminen edistää solujen jakaantumista, eloonjäämistä ja kasvua ja voi johtaa PPGL:n kehittymiseen (7).

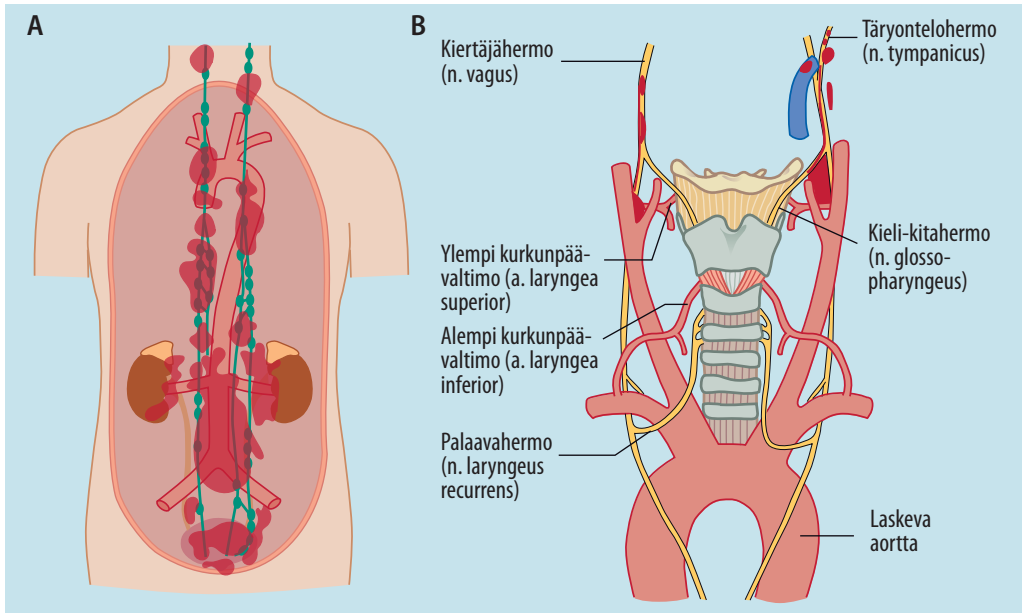
**Wnt-signaalintiryhmä** sisältää ainoastaan somaattisia patogeenisia variantteja ja sporadista PPGL:ää. Ryhmään kuuluvat *CSDE1*-geenin (cold shock domain containing E1) patogeeniset variantit ja geenifuusio *UBTF* (upstream binding transcription factor)- *MAML3* (mas-

termind-like transcription coactivator 3), jotka johtavat Wnt- ja Hedgehog-signaalireittien aktivoitumiseen (2,10). *UBTF-MAML3*-geenifuusio on yhdistetty suurentuneeseen etäpesäkkeiden riskiin.

Somaattisia patogeenisia variantteja on tunnistettu samoissa geeneissä, jotka aiheuttavat ituradassa periytyvän PPGL-kasvaintautioireyhtymän, esimerkiksi *RET*, *NF1*, *MAX*, *VHL* ja *EPAS1* (KUVA 2).

## Oireet ja diagnostiikka

PPGL:n klassiseen kohtaukselliseen oireistoon kuuluvat päänsärky, hikoilu, takykardia ja verenpaineen kohoaminen. Diagnostiikka perustuu katekoliamiinien ylimääräisen erityksen osoittamiseen sekä kasvaimen anatomiseen paikantamiseen kuvantamalla (3). Feokromosytoomat ja muut sympaattisista ganglioista lähtöisin olevat kasvaimet ovat tyypillisesti hormonaalisesti aktiivisia, parasympaattisista ganglioista lähtö-



**KUVA 3.** Paragangliomat ovat lähtöisin sympaattisista tai parasympaattisista paraganglioista. Feokromosytoomaksi kutsutaan sympaattista paragangliomaa, joka saa alkunsa lisämunuaisen ytimen kromaffinisoluista. Feokromosytoomat ja muut sympaattisista ganglioista alkunsa saavat kasvaimet (A) ovat usein hormonaalisesti aktiivisia, kun taas parasympaattisista ganglioista lähtöisin olevat pään ja kallonpohjan kasvaimet (B) ovat usein hormonaalisesti toimimattomia.

sin olevat pään ja kallonpohjan kasvaimet sen sijaan pääosin toimimattomia (**KUVA 3**).

Etiologiset selvittelyt käynnistyvät nykyään usein myös kuvantamistutkimuksissa todetuista kasvainmuutoksista tai multippeleista kasvaimista, joiden radiologiset piirteet antavat aiheen epäillä PPGL:ää. Hoito on lähtökohtaisesti aina leikkaushoito, ellei siitä potilaan kokonaistilanteen vuoksi luovuta. Jos jo lähtötilanteessa todetaan metastasoinut tauti, radikaali leikkaushoito ei yleensä ole mahdollinen (**POTILASTAPAU 1**).

Ennen hormonaalisesti aktiivisten PPGL:ien leikkaushoitoa tarvitaan 7–14 vuorokauden pituinen alfasalpaushoito leikkauksenaikaisten hemodynaamisten ongelmien ehkäisemiseksi (3,11). Feokromosytooman diagnostiikkaa ja hoitoa on käsitelty tarkemmin viimeaikaisissa kotimaisissa katsausartikkeleissa (11,12).

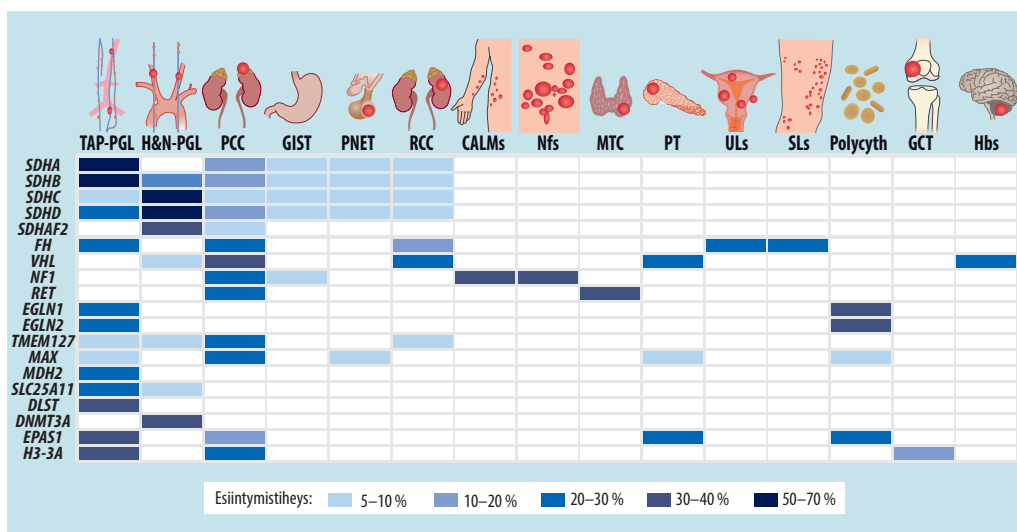
Ituradan patogeenisen variantin selvittämisen lisäksi nykyään suositellaan myös kasvainkudoksen molekyylogeneettistä karakterisointia, joka levinneen taudin yhteydessä voi mahdollistaa yksilöllisesti räätälöidyn systeemihoidon (4,13,14). Tutkimus ei kuitenkaan toistaiseksi ole kliinisessä käytössä.

## PPGL-kasvaimiin liittyvät oireyhtymät perinnöllisyyslääkärin näkökulmasta

Perinnöllisyyslääkärin kliinisessä työssä PPGL-kasvaimille altistavat oireyhtymät voidaan jakaa kolmeen ryhmään. Ensimmäiseen liittyy monielinoireisto ja merkittävä kasvainriski muissakin kudoksissa kuin autonomisessa hermostossa (**KUVA 4**). Näitä oireyhtymiä ovat MEN2, VHL ja NF1. MEN2- ja tyypin 2 VHL-oireyhtymissä PPGL kehittyy noin 50 %:lle potilaista. Neurofibromatoosin yhteydessä alle 5 % sairastuu PPGL:ään. VHL-oireyhtymässä PPGL voi kehittyä varhain ja olla ensimmäinen VHL:n monista oireista (**POTILASTAPAU 2**) (15).

Toisen ryhmän muodostavat varsinaiset paraganglioomaoireyhtymät 1–5, joihin tosin harvinaisesti liittyy muutamia muita kasvaimia, kuten munuaissyöpä tai ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST) (**KUVA 4** ja **TAULUKKO**). Näiden oireyhtymien taustalla ovat *SDHx*-geenit.

Kolmantena on ryhmä viimeisimpiä tunnistettuja PPGL-geenejä. Näiden osalta ei voida



**KUVA 4.** Feokromosytooma-paraganglioomakasvaimille altistavat kasvainalttuisoireyhtymät ovat geneettiseltä taustaltaan hyvin erilaisia. Kyseisen patogeenisen variantin mukaan oireyhtymään voi liittyä riski muidenkin elinten kasvaimiin.

CALMs = maitokahviläiskät; GCT = luuston jättisolukasvain; GIST = ruuansulatuskanavan stroomakasvain; Hbs = hemangioblastooma; H&N PGL = pään ja kaulan paragangliooma; MTC = medullaarinen kilpirauhas-syöpä; Nfs = neurofibromat; PCC = feokromosytooma; PNET = pituitaarinen neuroendokriininen kasvain, Polycyth = polysytemia; PT = haimakasvain; RCC = kirkassolulinen munuaissyöpä; SLs = ihon leiomyoomat; TAP-PGL = thorax-abdominaalialueen paragangliooma; ULS = kohdun leiomyoomat

varmasti tietää, onko patogeneisiin variantteihin liittyvä kasvainkirjo vielä tullut kuvatuksi kokonaisuudessaan vai liittykö niihin toistaiseksi tunnistamattomia kasvainalttiuksia.

Kaikki nämä oireyhtymät ovat vallitsevasti periytyviä. Geneettiset tutkimukset ovat siksi tarpeellisia paitsi potilaiden itsensä myös heidän lähisukulaistensa ja erityisesti lasten, joilla on 50 %:n riski sairastua, tilanteen selvittämiseksi. Perheessä tunnistetun patogeenisen variantin tutkimusta suositellaan ensimmäisen asteen sukulaisille. *SDHD*- ja *SDHAF2*-varianttien yhteydessä laajempi sukulaisten tutkimus voi olla tarpeen, koska näihin geeneihin saattaa kohdistua maternaalinen leimautuminen (imprinting), jolloin geenivariantti aiheuttaa sairauden vain isältä periytyessään (16).

Sairauden riskiä arvioitaessa on huomioitava PPGL-geenien variantteihin liittyvä vajaa penetranssi ja oireyhtymien erilaiset alatyypit. Kun PPGL:n tai sen riskin aiheuttavan variantin kantajuus todetaan nuorella aikuisella, on perinnöllisyysneuvonnassa yleensä tarpeen pohtia myös perheen perustamisen vaihtoehtoja.

Geneettisen etiologian selvittämistä suositellaan nykyisin kaikille PPGL-potilaille (17). Iäkkäämpienkin, 70–90-vuotiaiden joukosta noin 20 % on ituratavariantin kantajia, mikä on peruste myös heidän geneettisille tutkimuksilleen ainakin, jos heillä on jälkeläisiä tai suvussa on tiedossa muita PPGL-tapauksia. Sukuhistorian selvittäminen on tärkeää, mutta negatiivinen selvitystulos ei sulje pois perinnöllisen PPGL:n mahdollisuutta oireyhtymiin liittyvän vajaan penetranssin ja uuden, de novo -muutoksen mahdollisuuden vuoksi.

Bilateraalinen PPGL johtuu käytännössä aina perinnöllisestä alttiudesta, sillä ituramuutos todetaan jopa 96 %:lla potilaista. Yli puolella taustalla on *RET*-variantti, ja kolmasosalla *VHL*-muutos (3). Näiden potilaiden osalta tulee aina pohtia sekä potilaan että ensimmäisten asteen sukulaisten seuranta, vaikka ituramuutosta ei löydetäisikään.

Potilaiden ja heidän patogeenista varianttia kantavien sukulaistensa ennuste on parantunut geneettisen seulonnan myötä. Asianmukaisen seurannan ansiosta kasvaimet löytyvät varhaisessa vaiheessa, eikä hoito pääse viivästymään.

**TAULUKKO.** Feokromosytoomia ja paragangliomia (PPGL) aiheuttavat patogeeniset variantit ja niihin liittyvät oireyhtymät (3–4,8,33–34).

Geeni	Oireyhtymä	Periytymistapa	Tavallisin PPGL-tyyppi	Penetranssi	PPGL:n metatasoitumisriski	Muut kasvaimet
<i>SDHA</i>	Paraganglioma- oireyhtymä 5	Autosomaalinen dominantti	Paraganglioma	10 %	30–66 %	Kirkassoluinen munuaissyöpä, GIST
<i>SDHB</i>	Paraganglioma- oireyhtymä 4	Autosomaalinen dominantti	Paraganglioma	30 %	35–75 %	Kirkassoluinen munuaissyöpä, GIST
<i>SDHC</i>	Paraganglioma- oireyhtymä 3	Autosomaalinen dominantti	Pään ja kaulan paraganglioma	8 %	Ei tietoa tai pieni	GIST
<i>SDHD</i>	Paraganglioma- oireyhtymä 1	Autosomaalinen dominantti, maternaalinen leimautuminen	Pään ja kaulan paraganglioma	86 %	15–29 %	Kirkassoluinen munuaissyöpä, GIST
<i>SDHAF2</i>	Paraganglioma- oireyhtymä 2	Autosomaalinen dominantti, maternaalinen leimautuminen	Pään ja kaulan paraganglioma	Tuntematon	Ei tietoa	–
<i>VHL</i>	Tyyppin 2 von Hippel–Lindaun oireyhtymä	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	20 %	5–8 %	Keskushermoston ja retinan heman- gioblastoomat, kirkassoluinen munuaissyöpä, haiman NET
<i>RET</i>	MEN2 (tyypin 2 multipple endo- kriininen neoplasia) -oireyhtymä	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	50 %	< 5 %	Medullaarinen kilpirauhassyöpä, primaarinen hyperparatyreoosi
<i>NF1</i>	Tyyppin 1 neuro- fibromatoosi	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	0,1–5,7 %	2–12 %	Neurofibroomat, pahanlaatuiset hermotuppikasvaimet, rintasyöpä
<i>MAX</i>	Ei nimeä	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	Tuntematon	Noin 10 %	Munuaiskasvaimet, useita endokriinisiä kasvaimia raportoitu
<i>TMEM127</i>	Ei nimeä	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	Tuntematon, epätäydellinen	< 5 %	–
<i>FH</i>	Leiomyomatoosi ja kirkassoluinen munuaissyöpä- oireyhtymä (HLRCC)	Autosomaalinen dominantti	Harvinaisia	Tuntematon	Ei tietoa	Leiomyoomat ja leiomyosarkoomat, kirkassoluinen munuaissyöpä

GIST = ruuansulatuskanavan stroomakasvain; NET = neuroendokriininen kasvain

## Geneettisen tiedon merkitys seurannan suunnittelemisen kannalta

Ituradan mahdollinen patogeeninen variantti selvitetään rinnakkaissekvensointimenetelmään (NGS) perustuvan geenipaneelitutkimuksen avulla. Kliinikon tulee tietää, mitä genejeä geenipaneeli sisältää, sillä ne vaihtelevat eri

laboratorioissa. Esimerkki nykyisistä PPGL-geenipaneeliin sisältyvistä geeneistä esitetään **TAULUKOSSA**. Geneettisen tiedon lisääntyessä geenipaneeleita muokataan sisältämään uusia genejeä, ja yksittäisille potilaille tulee harkita täydentäviä tutkimuksia, jos geneettinen etiologia on jäänyt avoimeksi. Yhteistyö genetiikan laboratorion kanssa on tärkeää.

Potilaan seuranta suunnitellaan mahdolli-

sen geenivariantin tyyppin mukaan, ja seuranta räätälöidään aina yksilöllisesti (18,19). Laaja-alaisten kasvainalttuisoireyhtymien kokonais-seurannan vastuu voi olla joko yhdellä erikoisalalla tai monien erikoisalojen yhteistyönä, kuten esimerkiksi VHL-oireyhtymän osalta. Lisäksi tulee huomioida eurooppalaisten osaa- misverkostojen (Endo-ERN ja ERN Genturis) suositukset ja mahdollisuus kansainvälisten asiantuntijoiden konsultaatioon vaativien kliinisten kysymysten kohdalla (20,21).

Jos potilaalta on leikattu PPGL ja altistava patogeeninen variantti löytyy (TAULUKKO; yleisimmät patogeeniset variantit ovat SDHB ja VHL), käytännössä elinikäinen seuranta on tarpeen. Somatostatiinireseptorien positroniemissiotomografia-tietokonetomografialla (SSTR-PET-TT) voidaan selvittää, onko leikkaus ollut radikaali vai löytyykö muualta PPGL-kasvaimia. Seuranta räätälöidään yksilöllisesti potilaan iän, penetranssin ja mahdollisten jo todettujen kasvainmuutosten perusteella. Esimerkiksi SDHD-patogeenisen variantin penetraansi on suuri (TAULUKKO), ja aggressiivisesti käyttäytyviä kasvaimia voidaan todeta sekä nuorilla että iäkkäämmillä (22).

Kuvantamistutkimusväliä pyritään dynaamisesti pidentämään, mikäli kasvainmuutoksia ei ilmene. Magneettikuvaus soveltuu nuorten VHL- ja MEN2-potilaiden lisämunaisten sekä pään ja kaulan alueen PPGL-kasvainien seurantaan SSTR-PET-TT:n lisäksi. Iäkkäämpiä tutkittaessa voidaan hyödyntää vartalon TT:tä (SDHA, -B ja -D, harkinnan mukaan vHL).

## Oireettomien patogeenisen variantin kantajien seuranta

Oireettomien patogeenisen variantin kantajien seuranta järjestetään taustalla oleva patogeeninen variantti huomioiden (8,16,23,24). Seurannan suunnittelussa huomioidaan muun muassa kantajan ikä, missä iässä sukulaisten manifestaatio on todettu ja taustalla olevan patogeenisen variantin penetraansi. Seerumin metanefriini- ja normetanefriinipitoisuuden (S-MetNor) määrittäminen sopii biokemialliseksi seulontatutkimukseksi, ellei kysymyksessä ole hormonaalisesti mykkä, tyyppillisimmin pään ja

## Ydinasiat

- ▶ Feokromosytoomien ja paraganglioomien (PPGL) taustalta löytyy usein kasvaimille altistava ituradan patogeeninen variantti.
- ▶ Geenitutkimukset ovat tarpeen kaikille potilaille, joilla todetaan feokromosytooma tai paragangliooma.
- ▶ Todettu patogeeninen variantti ohjaa potilaan seuranta- ja hoitoa.
- ▶ Lisääntynyt tieto PPGL:n molekyyli-geeneettisestä taustasta ja siihen perustuva luokittelu kolmeen patogeneettiseen ryhmään luo mahdollisuuksia levinneen kasvaimen yksilöllisesti kohdennettaville onkologisille hoidoille.

kaulan parasympaattisista ganglioista lähtenyt kasvain (KUVA 3). SSTR-PET-TT on ensisijainen koko kehon seulontatutkimus. Seurannassa käytetään lisäksi edellä esitetyn mukaisesti magneettikuvausta ja iäkkäämpien osalta myös vartalon TT:tä. Oireettomien patogeenisen variantin kantajien seuranta suunnitellaan yksilöllisesti. Kuvantamisseuranta tapahtuu 3–5 vuoden välein, ja seurannan päättämistä voidaan harkita noin 75–80 vuoden iässä.

## Levinneen PPGL:n hoito

Etäpesäkkeet ovat osoitus PPGL:n pahanlaatuisuudesta. Metastasoitinta voidaan osoittaa kuvantamistutkimuksilla, jotka osaltaan myös ohjaavat hoidon valintaa (25). Pahanlaatuisen taudin hoidon tavoitteena on etenemisen hidastaminen ja oireiden lievittäminen.

Vaihtoehtoisia lähestymistapoja ovat seuranta ja oireiden hoito, paikallisesti kohdennettavat hoidot ja toimenpiteet, kuten debulking-kirurgia tai ulkoinen sädehoito, radioaktiiviset lääkehoidot ja solunsalpaajahoidot. Täsmälääkehoidona klusterin 2 kasvaimien hoidossa voidaan käyttää tyrosiinikinaasin estäjiä (TKI-lääkkeet), ja lisäksi voi olla mahdollista ottaa potilas kliiniseen lääketutkimukseen

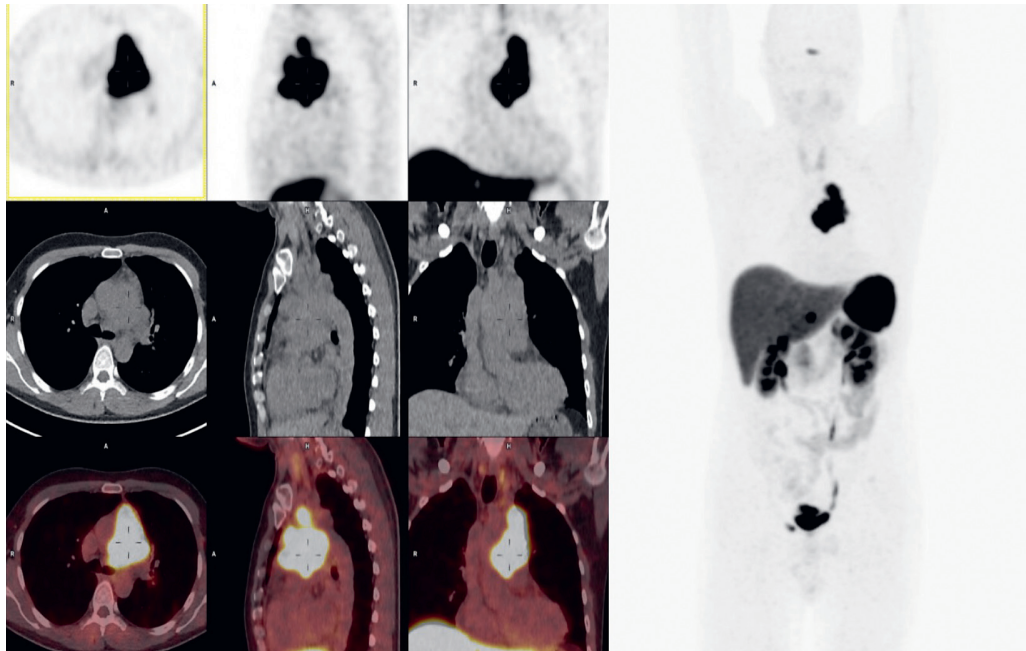
(3,8,12,26–29). Potilaskohtaisen hoitopäätöksen käsittelyä moniammatillisessa kasvainryhmässä suositellaan, sillä hoidon suunnittelussa on huomioitava kasvaimen molekyylogeneettiset ominaisuudet, kasvutaipumus ja potilaan kliininen tilanne, joilla voi olla merkitystä valitun hoidon odotettavissa olevaan vasteeseen (8). Lisäksi PPGL:n harvinaisuuden vuoksi näyttö kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista puuttuu tai perustuu takautuviin pienten potilassarjojen tuloksiin käytössä olevien hoitovaihtoehtojen osalta.

Voimakasoireisen ja nopeasti etenevän levinneen taudin yhteydessä kasvaimen hallintaan pyritään tyypillisesti ensivaiheessa systeemisillä lääkehoidoilla, kuten solunsalpaajahoidoilla ja niiden yhdistelmillä tai TKI-lääkkeillä. Radioaktiiviset lääkehoidot, kuten  $[^{177}\text{Lu}]$ -lutetium-oktreotaattihoito tai  $[^{131}\text{I}]$ -MIBG, soveltuvat parhaiten hitaasti etenevien ja pienemmän kasvaintilavuuden tautien yhteyteen, jopa toistettuina hoitosarjoina. SSTR-PET-TT osoittaa taudin laajuutta, kudoksen merkkiainekertymää ja soveltuvuutta  $[^{177}\text{Lu}]$ -lutetium-oktreotaattihoitoon. Kromaffiinkudoksen ja adrenergisen kudoksen kuvantamiseen voidaan

käyttää myös  $[^{123}\text{I}]$ jodi-123-isotoopilla leimatua MIBG-tutkimusainetta (metajodibent-syyliguanidiini), joka osoittaa sekä paikallisen että etäpesäkkeitä lähettäneen PPGL:n, ja sen avulla voidaan seuloa potilaita, jotka hyötyvät  $^{131}\text{I}$ -MIBG:n käytöstä hoidossa (30–32). Kun  $[^{177}\text{Lu}]$ -lutetium-oktreotaattihoitoon suotuisampi haittavaikutusprofiili ja hoidon toteutus sekä  $[^{131}\text{I}]$ -MIBG-hoitoon liittyvät riskit ja haittavaikutukset, kuten hypertensiivinen kriisi ja luuydintoksisuus on huomioitu,  $[^{131}\text{I}]$ -MIBG-hoidosta on pitkälti luovuttu.

### Potilastapaukset

**POTILAS 1.** Aiemmin terve, yli 30-vuotias tupakoinmaton mies otettiin sisätautiosastolle tutkimuksiin pitkittyneen epäselvän kuumeilun ja yskän vuoksi. Todettiin lievähköä leukosytoosia ( $9,5 \times 10^9/l$ ), ja CRP-pitoisuus oli suurentunut (137 mg/l). Sydänkeuhkokuivassa ei todettu selvää poikkeavaa. Vartalon TT:ssä nähtiin välikarsinan yläosassa 7,8 cm:n kokoinen kiinteä, epätarkkarajainen kasvainmassa ja sydänpussissa nestettä. Erotusdiagnostisina vaihto-



**KUVA 5.** Potilaan 1 SSTR-PET-TT:ssä välikarsinan kasvainmassassa todettiin voimakas merkkiaineenotto. Selvä kertymä havaittiin myös 12. rintanikamassa ja hennempi oikeassa yläramuksessa.



ehtoina pidettiin muun muassa lymfoomaa ja tuberkuloosia. Luustossa havaittiin etäpesäkkeiksi sopivat skleroottiset muutokset Th12-nikamassa, lantiossa ja vasemmassa reisiluussa.

Välikarsinan kasvaimesta otettiin paksuneulanäyte, jonka histologinen löydös sopi yllättäen paraganglioomaan. Sitten mitatut seerumin metanefriini-, normetanefriini- ja MTA-arvot olivat viitealueella eli kasvain oli biokemiallisesti toimimaton. SSTR-PET-TT:ssä todettiin selvät kertymät välikarsinassa ja 12. rintanikamassa sekä hennempi oikeassa yläramuksessa (**KUVA 5**).

Välikarsinan paraganglioomaa resekoitiin sternotomiateitse mahdollisimman paljon (debulking-leikkaus). Patologin tutkimuksessa kasvaimen MIB-1-proliferaatioindeksi oli 5–7 % ja immunohistokemiallinen SDHB-värjäys jäi negatiiviseksi, mikä viittasi SDH-ryhmän geenin patogeeneeseen varianttiin. Leikkauksen jälkeisessä TT:ssä kasvainta oli jäljellä henkitorven ja aortankaaren alapuolella. Taudin etenemisen jarruttamiseksi annettiin neljästi Lu-177-oktreetaattihoito aktiivisuudella 7,4 GBq (**KUVA 6**). Luustoetäpesäkkeiden hoidoksi annettiin tsolendronaatti-infuusio.

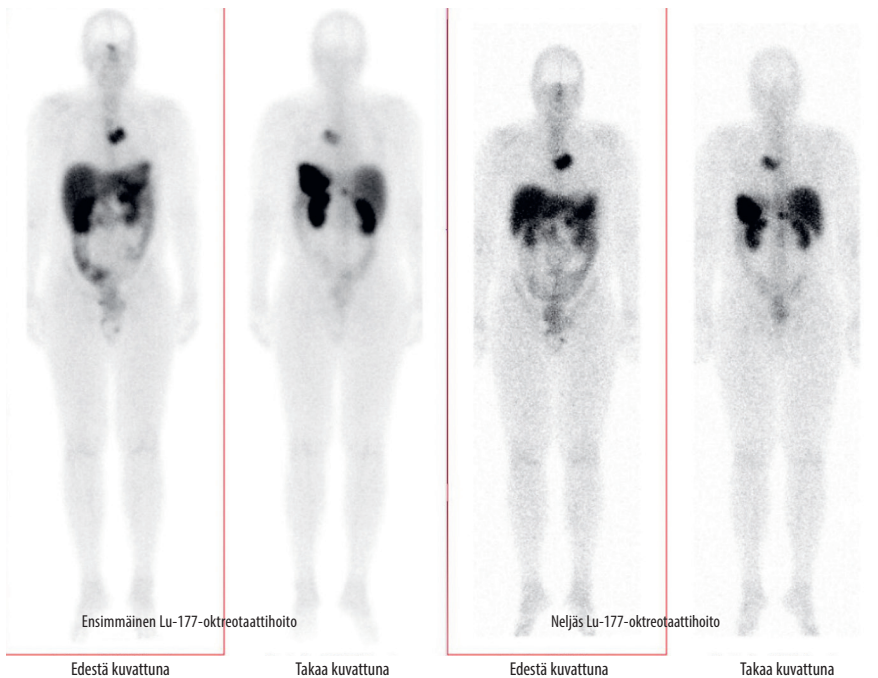
Perinnöllisyyslääketieteellisissä tutkimuksissa todettiin *SDHA*-geenin deleetio (seq[GRCh37] del(5) (p.15.33), chr5:g.140326\_240652del), joka katsottiin

todennäköisesti tautia aiheuttavaksi, koska kyseisen geenin ja taudin välillä on osoitettu yhteys, variantti on harvinainen verrokkiaineistoissa ja tyypiltään kookas deleetio. Potilaan lähisukulaisilla ei ollut tiedossa paragangliomia tai feokromosytoomia. Heille suositeltiin kohdennettua geenitestausta.

Kahden vuoden seurannassa radioisotoppihoidon jälkeen välikarsinan kasvainmassassa ja oikean yläramuksen etäpesäkkeessä havaittiin TT:ssä vähäistä kasvua. Potilas voi hyvin, ja taudin osalta edetään toistaiseksi seurantalinjalla.

**POTILAS 2.** Vanhemmat toivat 11-vuotiaan lapsensa tutkimuksiin pari päivää kestäneen lämpöilyn, väsymyksen ja vatsakivun vuoksi. Hikisen potilaan syke oli jopa 200 lyöntiä minuutissa, kuumetta mitattiin 38 °C ja verenpaine oli 161/122 mmHg. Vatsan palpaatiossa tuntui vasemmalla resistenssi ja maksan seudussa täyteläisyyttä.

Laboratoriotutkimuksissa todettiin pienentynyt hemoglobiinipitoisuus (84 g/l) ja suuri CRP-pitoisuus (320 mg/l). Vatsan kaikukuvauksessa havaittiin molempien munuaisten yläpoolien vieressä 6 cm:n ja 5 cm:n kokoiset massat, jotka magneetikuvauksen perusteella sopivat nekroottisiksi, lisämunuaislähtöisiksi kasvaimiksi. Kaikukuvauksessa havaittiin sydänlihaksen hypertrofiaa. Seerumin metanefriini-



**KUVA 6.** Potilaan 1 kasvaimen osittaisen poiston jälkeen hänelle annettiin lutetium-177-oktreetaattihoito neljästi. Oktreetaatti vie beetasäteilylähteen Lu-177:n kasvainkudokseen.

määrittäviä ei ollut tuohon aikaan saatavilla, joten tutkimukset tehtiin virtsasta. U-Normet oli selvästi suurentunut (147 µmol/l; viiteväli 1–10 µmol/l) ja U-Metnef taas pieni (0,2 µmol/l, viiteväli 1–10 µmol/l).

SSTR-PET-TT:ssä lisämunuaiskasvainten reunaosat keräsivät merkkiainetta. Haimassa nähtiin kolme poikkeavaa kertymäpesäkettä, ja vatsan magneettikuvausta jälkikäteen tarkasteltaessa havaittiin niitä vastaavat kasvainmaiset muutokset.

Alfasalpausten jälkeen molemmat lisämunuaiset poistettiin ja haimakasvaimesta otettiin kudospätkä. Pysyvät lisämunuaisihormonien korvaushoidot aloitettiin hydrokortisonilla ja fludrokortisonilla. Potilaan vointi koheni nopeasti ja verenpaine laski normaalille iänmukaiselle tasolle. Metanefriiniarvot normalisoituivat ja hypertrofia suljettiin sydänlihaksesta.

Patologin tutkimuksessa lisämunuaiskasvaimien osalta diagnoosiksi varmistui bilateraalinen feokromosytooma, jossa MIB-1-proliferaatioindeksi oli paikoin yli 5 %, p53-värjäyksessä oli korostumista ja todettiin niukka verisuoni-invaasio. Haiman muutokset todettiin erilliseksi graduksen 2 neuroendokriiniseksi kasvaimeksi, jonka MIB-1-proliferaatioindeksi oli 5–10 %.

Perinnöllisyyslääketieteen tutkimuksissa todettiin *VHL*-geenin patogeeminen variantti (c.245G>T). Vanhemmilla vastaavaa ei todettu, eli kysymyksessä oli de novo -variantti. Diagnoosiksi asetettiin von Hippel–Lindaun oireyhtymä.

Potilas käy säännöllisessä seurannassa endokrinologian, neurokirurgian ja silmätautien poliklinikoissa. Feokromosytooma ei kahdeksan vuoden seurannassa ole uusiutunut. Haimakasvaimien kasvun vuoksi tehtiin haimaresektio, jonka jälkeen uusia haimamuutoksia ei ole ilmaantunut. Muita oireyhtymän manifestaatioita ei ole toistaiseksi todettu.

**SIDONNAISUDET**

- Sanni Söderlund:** Luottamustoimet (Tyypin 2 Diabetes, Käypä hoito -päivystysryhmän jäsen; Suomen ateroskleroosiyhdistys ry:n hallituksen jäsen; European Atherosclerosis Society (EAS) kongressitoimikunnan jäsen ja varapuheenjohtaja sekä EAS kongressin tieteellisen ohjelmatoimikunnan jäsen; Diabetesliiton Diabeteksen hoidon kehittäminen -asiantuntijaryhmä), muut sidonnaisuudet (Amgen, Novo Nordisk: osallistuminen kliiniseen lääketutkimukseen).
- Marianna Viukari:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Medtronic), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic)
- Helena Leijon:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Labquality)
- Veera Ahtiainen:** Apuraha (Suomen Onkologiyhdistys ry, tutkimusapuraha Helsingin yliopisto, matka-apuraha HUS Syöpäkeskus, tutkimusapuraha), muut sidonnaisuudet (Bayer Oy, MSD: kliininen lääketutkimus)

**Lopuksi**

Onkologiset hoidot ja odotukset uusista kliinisistä lääketutkimuksista nojaavat yksilöllisesti räätälöityihin ja kohdennettuihin yhdistelmähoitoihin, koska PPGL:ään liittyvistä perinnöllisistä oireyhtymistä ja niiden patogeenisista varianteista tiedetään jo runsaasti. Toiveissa on, että tulevaisuudessa hoito pystytään entistä paremmin kohdentamaan sen mukaan, mihin koltimesta patogeneettisestä ryhmästä PPGL kuuluu. Tyrosiinikinaasin estäjät ovatkin jo käytössä klusteriin 2 kuuluvan levinneen PPGL:n hoidossa. HIF2:n estäjä belsutifaania tutkitaan klusteriin 1 kuuluvan levinneen PPGL:n hoidossa (12). ■

**SANNI SÖDERLUND, LT, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri**

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto, ENDO-ERN (European Reference Network on Rare Endocrine Conditions)

**MARIANNA VIUKARI, LL, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri**

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto, ENDO-ERN (European Reference Network on Rare Endocrine Conditions)

**HELENA LEIJON, LT, patologian erikoislääkäri ja kliininen opettaja**

Patologia, HUSLAB Meilahti ja Helsingin yliopisto

**VEERA AHTIAINEN, LL, erikoislääkäri**

Syöpätaudit, HUS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

**KRISTIINA AITTO-MÄKI, emeritaprofessori, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri**

Helsingin yliopisto

**CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, dosentti, ylilääkäri**

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto, ENDO-ERN (European Reference Network on Rare Endocrine Conditions)

**Kristiina Aittomäki:** Luottamustoimet (Valtakunnallisen lääketieteellisen tutkimuseettisen toimikunnan (Tukija) erillinen lääketieteellisen tutkimuksen eettisen arvioinnin muutoksenhakujaosto (muutoksenhakujaosto) jäsen)

**Camilla Schalin-Jäntti:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Ipsen Nordic, Recordati Rare Dis), luottamustoimet (HUS Harvinaissairauksien (HAKE) johtoryhmän jäsen, EndoERN\_FIN consortiumin vetäjä (aikuisendokrinologia), Endo-ERN Steering Committee jäsen, Education&Training WP Co-chair, ECE 2022 POC member)

## KIRJALLISUUTTA

1. Al Subhi AR, Boyle V, Elston MS. Systematic review: incidence of pheochromocytoma and paraganglioma over 70 years. *J Endocr Soc* 2022;6:bvac105.
2. Crona J, Taieb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification. *Endocr Rev* 2017;38:489–515.
3. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* 2019;381:552–65.
4. Cascón A, Calsina B, Monteagudo M, ym. Genetic bases of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Mol Endocrinol* 2023;70:e220167.
5. Jhawar S, Arakawa Y, Kumar S, ym. New Insights on the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma and its clinical implications. *Cancers (Basel)* 2022;14:594.
6. Jochmanova I, Zelinka T, Widimský J, ym. HIF signaling pathway in pheochromocytoma and other neuroendocrine tumors. *Physiol Res* 2014;63(Suppl 2):S251–62.
7. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, ym. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:190–208.
8. Nörling S, Bechmann N, Taieb D, ym. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev* 2022;43:199–239.
9. Tischler AS, de Krijger RR, Gill A. Tumours of the adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia. Kirjassa: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, toim. WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. 4th edition. Geneva: WHO 2017, s. 179–95.
10. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, ym. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell* 2017;31:181–93.
11. Jokiniitty A, Huttunen T, Metso S. Hormonaalisesti aktiivisen lisämunuaiskasvaimen diagnostiikka ja perioperatiivinen hoito. *Duodecim* 2022;138:485–92.
12. Immonen H, Soinio M. Feokromosytooma – harvinainen ja yllätyksellinen lisämunuaiskasvain. *Suom Lääkäril* 2019; 74:2928–34.
13. Zethoven M, Martelotto L, Pattison A, ym. Single-nuclei and bulk-tissue gene-expression analysis of pheochromocytoma and paraganglioma links disease subtypes with tumor microenvironment. *Nat Commun* 2022;13:6262.
14. Toledo RA, Jimenez C, Armaiz-Pena G, ym. Hypoxia-inducible factor 2 alpha (HIF2a) inhibitors: targeting genetically driven tumor hypoxia. *Endocr Rev* 2023;44:312–22.
15. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011;19:617–23.
16. Muth A, Crona J, Gimm O, ym. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med* 2019;285:187–204.
17. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, ym. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174:G1–G10.
18. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, ym. Consensus statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:233–47.
19. Horton C, LaDuca H, Deckman A, ym. Universal germline panel testing for individuals with pheochromocytoma and paraganglioma produces high diagnostic yield. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1917–23.
20. Endo-ERN network [verkkoisivu]. <https://endo-ern.eu/>
21. Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS) [verkkoisivu]. <https://genturis.eu/?lang=Home.html>
22. Taieb D, Wanna GB, Ahmad M, ym. Clinical consensus guideline on the management of pheochromocytoma and paraganglioma in patients harbouring germline SDHD pathogenic variants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:345–61.
23. Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, ym. von Hippel-Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet* 2020;65:104538.
24. Amar L, Pacak K, Steichen O, ym. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:435–44.
25. Patel M, Jha A, Ling A, ym. Performances of functional and anatomic imaging modalities in succinate dehydrogenase A-related metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers (Basel)* 2022;14:3886.
26. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network 2022.
27. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, ym. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1476–90.
28. Nörling S, Ullrich M, Pietzsch J, ym. Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: a guide for the practicing clinician in the era of precision medicine. *Cancers (Basel)* 2019;11:1505.
29. Baudin E, Goichot B, Berruti A, ym. ENDOCAN-COMETE; ENSAT Networks. Sunitinib for metastatic progressive pheochromocytomas and paragangliomas: results from FIRSTMAPP, an academic, multicentre, international, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet* 2024;403:1061–70.
30. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, ym. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:725–33.
31. Grünwald F, Ezziddin S. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010;40:153–63.
32. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, ym. (131I)-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:487–501.
33. Amodru V, Taieb D, Guerin C, ym. MEN2-related pheochromocytoma: current state of knowledge, specific characteristics in MEN2B, and perspectives. *Endocrine* 2020;69:496–503.
34. Seabrook A, Harris J, Velosa S, ym. Multiple endocrine tumors associated with germline MAX mutations: multiple endocrine neoplasia type 5? *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:1163–82.