

Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Neuroendokriinisiä kasvaimia (NET) kutsuttiin aiemmin karsinoidikasvaimiksi. Ne ovat lähtöisin hormoneja tuottavista soluista ja voivat ilmaantua mihin tahansa elimeen. Suomessa todetaan vuosittain noin 230 uutta NET-kasvainta. Haiman ja ruoansulatuskanavan NET-kasvaimet saatetaan todeta päivystysleikkauksessa tai vasta vuosien vatsaoireiden jälkeen. Kasvaimen jäljille voidaan päästä niiden oireiden perusteella, jotka sen tuottamat hormonit aiheuttavat. Vuorokausivirtsan 5-hydroksi-indolietikkahapon ja plasman kromograniniin määrittäminen sekä somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus ovat perustutkimuksia. Hoidon suunnittelun perusta on patologis-anatominen luokitus, joka huomioi kasvaimen proliferaatioasteen. Leikkaus on NET-kasvainten perushoito. Tärkeimpiä lääkkeitä taas ovat somatostatiinianalogit, interferoni, streptotsotosiiniin ja 5-fluorourasiiliin yhdistelmä sekä etoposidin ja sisplatiinin tai karboplatiinin yhdistelmä. Kohdennettu sädehoito lutetium-oktreotaatilla herättää suuria toiveita. Sunitinibi ja everolimuusi ovat tulossa näiden kasvainten hoitoarsenaaliin. NET-kasvainten hoito edellyttää moniammatillista yhteistyötä, ja siksi ainakin hoitosuunnitelman laatiminen pitäisi keskittää näiden kasvainten hoitoon paneutuneisiin keskuksiin. NET-kasvaimia sairastavien potilaiden ennuste on monin verroin parempi kuin vastavien elimien adenokarsinomia sairastavilla.

Neuroendokriinisiä kasvaimia kutsuttiin aiemmin karsinoidikasvaimiksi, mutta Maailman terveysjärjestön WHO:n vuoden 2000 luokituksen mukaan ne ovat neuroendokriinisiä kasvaimia tai karsinomia (NET). Niiden ilmaantuvuus on lisääntynyt viime vuosina

(Modlin ym. 2008). Koska NET-kasvaimia sairastavat elävät pitkään, niiden esiintyvyys on jopa suurempi verrattuna tappavampiin syöpiin. Vuonna 2004 Yhdysvalloissa 103 000 ihmistä sairasti neuroendokriinistä syöpää. Samana vuonna siellä oli 28 000 ruokatorvi-, 66 000 maha- ja 32 000 haimasyöpäpotilasta sekä 21 000 maksan ja sappiteiden syöpää sairastavaa potilasta (Yao ym. 2008). Suomessa todettiin vuosina 1999–2008 noin 2 300 uutta neuroendokriinistä syöpää eli noin 230 tapausta vuodessa (Risto Sankila, Suomen Syöpärekisteri, luku sisältää myös mahdollisesti pahanlaatuiset umpilisäkkeen kasvaimet, henkilökohtainen tiedonanto). Kasvaimet ovat yhtä yleisiä miehillä ja naisilla. Noin 10 % niistä liittyy MEN 1 -oireyhtymään.

Keskitymme tässä artikkelissa ruoansulatuskanavan ja haiman NET-kasvaimiin. Keuhkojen ja ilmasteiden NET-kasvaimista ei ole kansainvälisiä hoitosuosituksia, mutta samoja hoitoperiaatteita käytetään myös niissä. Päivitys pohjoismaisista hoitosuosituksista vuodelta 2004 (Öberg ym.) on ilmestynyt vastikään (Tiensuu Janson ym. 2010). Sekä endokrinologian (Arola ym. 2009) että syöpätautien (Haglund ym. 2007) kotimaiseen oppikirjaan sisältyy katsaus NET-kasvaimista.

Kasvainten jaottelu

NET-kasvainten hoidon suunnittelun perusta on WHO-luokitus, joka päivitettiin vuoden 2010 lopussa. Luokitus jakaa kasvaimet viiteen ryhmään (**TAULUKKO 1**) (Rindi ym. 2010) puhtaasti kasvaimen proliferaatioaktiiviteetin eli graduksen perusteella (**TAULUKKO 2**). Valtaosa WHO 1 -kasvaimista (NET, G1) on pieniä ja hyvänlaatuisia. Poikkeuksena ovat esimerkiksi jotkut ohutsuolen metastasoituneet kasvaimet. Merkittävä osa WHO 2 -kasvai-

TAULUKKO 1. Maha-suolikanavan ja haiman neuroendokriinisten kasvainten WHO-luokitus eri vuosilta.

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I Karsinoidi	1. Hyvin erilaistunut neuroendokriininen kasvain	1. Neuroendokriininen kasvain (NET), G1
	2. Hyvin erilaistunut neuroendokriininen karsinooma	2. Neuroendokriininen kasvain (NET), G2
	3. Huonosti erilaistunut neuroendokriininen karsinooma	3. Neuroendokriininen karsinooma (NEC), G3
II Mukokarsinoidi	4. Eksokriinis-endokriininen sekakarsinooma	4. Sekatyypinen adenoneuroendokriininen karsinooma (MANEC)
III Karsinoidiadenokarsinooma		
IV Pseudotumorit	5. Tuumorin kaltainen leesio	5. Hyperplasia tai preneoplastinen leesio

TAULUKKO 2. NET-kasvaimet jaetaan kolmeen gradukseen (G) proliferaatioasteen mukaan.

Gradus	Proliferaatioinfeksi (PI) %	Mitoosit
	Ki-67 (Mib-1)	(/10 HPF)
G1	≤2	<2/10
G2	3–20	2–20/10
G3	>20	>20/10

mista (NET, G2) käyttäytyy pahanlaatuisesti. Uusimmassakin luokituksessa karsinoomaleiman saavat WHO 3 -kasvaimet (NEC, G3) eli huonosti erilaistuneet NET:t, joiden proliferaatioaktiiviteetti on suuri (KUVA 1). Esimerkki endokriinis-eksokriinisestä sekakasvaimesta (WHO-luokituksessa ryhmä 4) on umpilisäkkeen niin sanottu goblet cell -karsinoidi. Näiden käyttäytymisen määrää kasvaimen eksokriininen komponentti, eli ennuste vastaa adenokarsinooman ennustetta. WHO-luokituksessa ryhmä 5 edustaa kliinisesti tai morfologisesti kasvaimen kaltaista neuroendokriinisen solukon kertymää tai hyperplasiaa. Esimerkkeinä tästä ovat neuroendokriinisolujen hyperplasia mahalaukun limakalvolla atrofiassa gastriitissa ja saarekesolujen hyperplasia tai nesidioblastoosi haimassa.

Kasvaimen neuroendokriininen luonne osoitetaan immunohistokemiallisesti kromograniniin A- ja synaptofysiinivasta-aineilla. Proliferaatioindeksi (Ki-67) Mib-1-vasta-aineella määritetään kasvaimen eniten proliferoivista alueista (hot-spot). Pieni biopsianäyte ei vält-

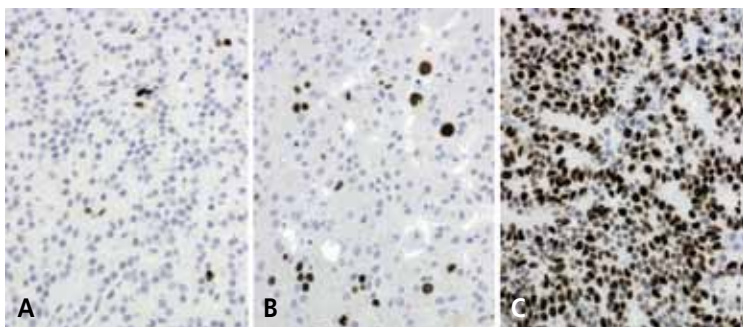
tämättä ole edustava. Immunohistokemiallisin menetelmin voidaan arvioida kasvaimen hormonaalista aktiivisuutta, joka metastaasista tutkittuna voi antaa viitteitä primaarikasvaimen lokalisaatiosta. Insuliinille, glukagonille, gastriinille, somatostatiinille, vasointestinaaliselle peptidille (VIP), haiman polypeptidille (PP) ja serotoniinille on olemassa toimivia vasta-aineita. Serotoniiniposiitivisuus viittaa vahvasti ohutsuoliperäiseen sairauteen. Immunohistokemiallinen positiivisuus ei välttämättä tarkoita kliinistä oireyhtymää.

Lähtöpaikan mukainen jaottelu

TAULUKOSSA 3 on esitetty kasvainten jakauma eri elimissä. Yleisimmin NET esiintyy umpilisäkkeessä. Mahalaukussa kasvaimia on neljää eri tyyppiä. Tyypin I kasvaimet syntyvät atro-

TAULUKKO 3. Neuroendokriinisten kasvainten jakauma eri elimissä.

Elin	%
Umpilisäke	35
Ileum	15
Keuhko	15
Peräsuoli	10
Haima	5
Oikeanpuoleinen paksusuoli	4
Vasemmanpuoleinen paksusuoli	3
Pohjukaissuoli	3
Mahalaukku	3
Jejunum	2
Muut paikat	5



KUVA 1. Immunohistokemiallinen Ki-67-värjäys MIB-1-vasta-aineella kolmesta eri neuroendokriinisesta kasvaimesta. **A)** Proliferaatioindeksi (PI) = 1 %, WHO 2010 -luokituksessa NET, gradus 1, **B)** PI = 10 %, WHO 2010 -luokituksessa NET, gradus 2, **C)** PI = 90 %, WHO 2010 -luokituksessa NEC, gradus 3.

fisen gastritiin aiheuttaman hypergastrinemian seurauksena, ja tyypin II kasvainten taustalla on gastrinooman aiheuttama hypergastrinemia, mahdollisesti MEN 1 -oireyhtymä. Tyypin III kasvaimet ovat yksittäisiä hyvin erilaistuneita karsinoomia, joihin ei liity hypergastrinemiaa mutta saattaa liittyä histamiini tuotanto. Mahalaukun tyypin IV kasvaimet ovat huonosti erilaistuneita karsinoomia.

Ohutsuoli on umpilisäkkeen jälkeen toiseksi yleisin NET:n lähtökohta (perinteinen karsinoidikasvain). Ne esiintyvät yleensä ileumissa ja ovat multippeleita jopa neljänneksellä potilaista. Kasvaimet ovat peräisin serotoniinia ja takykiniinejä tuottavista soluista. Useimmat ohutsuolen kasvaimet ovat pahanlaatuisia NET, G1–G2 -kasvaimia.

Oireet

Ruoansulatuskanavan NET voidaan todeta paikallisoireiden perusteella. Sen jäljille saataan päästä myös kasvaimen erittämien humoraalisten tekijöiden aiheuttamien oireiden tai oireyhtymien perusteella. Potilailla on voinut olla vuosia erilaisia vatsaoireita ilman poikkeavuuksia kuvantamistutkimuksissa tai laboratoriokokeissa. Ärtynyt paksusuoli lienee yleisin virhediagnoosi.

Suolen NET voi aiheuttaa kipua, suolitukoksen tai suolistoverenvuodon. Haimakasvaimet aiheuttavat usein vatsakipuja. Umpilisäkkeen NET todetaan lähes aina tulehduksen takia tehdyssä leikkauksessa, ja se on

useimmiten kliinisesti merkityksetön. Peräsuolen NET todetaan monesti sattumalöydöksenä tähystyksen yhteydessä tai verenvuotoa tutkittaessa.

NET:t voivat erittää verenkiertoon hyvin erilaisia aineita. Niin sanotun karsinoidioireyhtymän (ripuli, punehtuminen, bronkusobstruktio, sydänsairaus, niasiinin puutoksen aiheuttama pellagra) aiheuttaa useimmiten ileumista lähtöisin oleva maksaan levinnyt kasvain, joka tuottaa serotoniinia ja takykiniinejä. Karsinoidioireyhtymän aiheuttaneeseen kasvaimeen kohdistuvat toimenpiteet ja anestesia voivat laukaista karsinoidikriisin, jossa verenkiertoon vapautuu runsaasti vasoaktiivisia aineita. Oireina ovat hypotensio, joskus hypertensio, rytmihäiriöt, bronkusspasmia ja keskushermosto-oireet.

NET-kasvaimet voivat aiheuttaa ektooppisen ACTH-oireyhtymän, kasvuhormonin vapauttajahormonin välityksellä akromegalian, epätarkoituksenmukaisen ADH:n erityksen aikaansaaman hyponatremian tai PTH:n kaltaisen peptidin liikatuotannon kautta hyperkalsemian.

Haiman ja pohjukaissuolen NET:t aiheuttavat yhden hormonin liikaerityksen välityksellä tyypillisiä oireyhtymiä (**TAULUKKO 4**).

Diagnostiikka

NET-diagnoosiin päädytään kahta tietä. Leikkaus haiman tai ruoansulatuskanavan kasvaimen, suolitukoksen tai suolistoveren-

TAULUKKO 4. Haiman ja pohjukaissuolen neuroendokriinisten kasvainten aiheuttamat oireyhtymät, erityistuotteet ja oireet.

Oireyhtymä/kasvaintyyppi	Kasvaimen paikka	Eritystuotteet	Oireet
Zollinger–Ellisonin oireyhtymä / gastrinooma	Haima, pohjukaissuoli	Gastriini	Ulkukset, ripuli
Insulinooma	Haima	Insuliini, pro-insuliini	Hypoglykemia
Verner–Morrisonin oireyhtymä (WDHA) / vipooma	Haima, keuhko, paragangliooma, ganglioneurooma	VIP	Ripuli, hypokalemia, asidoosi
Glukagonooma	Haima	Glukagoni	Ihottuma, kakeksia, anemia, tromboemboliat, diabetes, ripuli, stomatiitti
Somatostatiinooma	Haima, pohjukaissuoli	Somatostatiini	Sappikivet, rasvaripuli, diabetes, hapoton maha

vuoden vuoksi voi johtaa histopatologiseen diagnoosiin poistetusta kasvaimesta. Toisaalta karsinoidioireyhtymän tyypisissä oireissa vuorokausivirtsan serotoniinin aineenvaihduntatuote 5-hydroksi-indolietikkahappo (5-HIAA) voi paljastaa diagnoosin. Muissa yhden hormonin liikaeritykseen viittaavissa oireissa tutkitaan kyseisen hormonin pitoisuus (veren glukooši, seerumin insuliini, C-peptidi, gastriini, somatostatiini, glukagoni tai VIP-hormoni) (TAULUKKO 4). Zollinger–Ellisonin oireyhtymässä voidaan tarvita sekretiinikoetta, koska hypergastrinemian taustalla voi olla myös atrofinen gastriitti, osittainen gastrektomia, vagotomia, hyperkalsemia tai mahahapon eritystä vähentävät lääkkeet (Arola ym. 2009).

Plasman kromograniinin määrittäminen on keskeistä sekä primaaridiagnostiikassa että seurannassa. Virheellisesti suurentuneita pitoisuuksia voivat aiheuttaa happosalpaajäläkitys, atrofinen gastriitti, munuaisten ja sydämen toiminnanvaja ja ankara fyysinen tai henkinen stressi. Toimimattomissa, hormoneita erittämättömissä haimakasvaimissa voidaan tutkia kromograniinin rinnalla seerumin PP (pancreatic polypeptide).

Kuvantaminen

Jos oireiden ja biokemiallisten tutkimusten perusteella on tehty NET-diagnoosi, primaarikasvaimen lokalisatio ja taudin levinneisyys

selvitetään kolonoskopialla, gastroskopialla, endoskooppisella kaikukuvauksella, ohutsuolen kameratutkimuksella, vatsan alueen tietokonetomografialla (TT) tai magneettikuvauksella. Somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus ¹¹¹In-DTPA-oktreotidilla (Octreoscan) on tärkeä sekä primaarikasvaimen että levinneisyyden määrittelyssä. Vääriä positiivisia löydöksiä voivat aiheuttaa sarkoidoosi, krooniset infektiot ja leikkausalueen paraneminen ensimmäisten kuukausien aikana. ¹⁸Fluoro-DOPA-PET-tutkimus voi olla avuksi primaarikasvaimen löytämisessä. Meilahden sairaalassa on juuri saatu käyttöön ⁶⁸Gallium-DOTATOC-PET-TT-tutkimus, joka syrjäyttää somatostatiinireseptoreiden gammakuvausten ja DOPA-PET-tutkimuksen.

Hoito

Hoidon tavoitteena on kasvainmassan poisto tai pienentäminen, jännöskasvaimen kasvun esto, oireiden lievitys ja potilaan eliniän pidentäminen. Hoito perustuu kirurgiaan, lääkehoitoon ja maksan etäpesäkkeisiin kohdistuviin toimenpiteisiin.

Hoitotiimiin tarvitaan endokrinologi, kirurgi, onkologi, patologi ja radiologi.

Leikkaus on NET:n perushoito. Metastasoineessakin taudissa tulee harkita primaarikasvaimen poistoa ja tuumorimassan pienentämistä. Poikkeuksen muodostavat huonosti

TAULUKKO 5. Neuroendokriinisten kasvainten somatostatiinianalogihoito.

	Annos	Antotapa	Annosväli (vk)
Oktreotidi ¹ , pitkävaikutteinen maksimiannos	20–30 mg 60 mg	lihakseen	4 3
Lanreotidi ¹ maksimiannos	90–120 mg 240 mg	ihon alle, syvälle	4 3
Oktreotidi, lyhytvaikutteinen ²	100–200 µg	ihon alle	
Karsinoidikriisin ehkäisy kirurgisten toimenpiteiden ja anestesian yhteydessä			
Oktreotidi, lyhytvaikutteinen	50 µg/tunti suoneen		
aloitetaan 12 tuntia ennen toimenpidettä ja jatketaan 48 tuntia sen jälkeen			
Karsinoidikriisin hoito	50–100 µg:n bolus ja 50 µg/tunti		

¹ Lääkkeiden siedon tarkistaminen² Muutaman tunnin seuranta poliklinisesti

erilaistuneet gradus 3:n kasvaimet, joissa kirurgiaa harkitaan vasta solunsalpaajahoidojen jälkeen. Ohutsuolikasvaimissa primaarituumorin poistolla ehkäistään suolitukosta. Mahalaukun pienistä (alle 1 cm) tuumoreista otetaan biopsianäyte ja hyvänlaatuisia muutoksia jäädään seuraamaan. Suuremmat tai multipelit tuumorit poistetaan endoskopiolla tai kirurgisesti (Tiensuu Janson ym. 2010).

Umpilisäkkeen poisto riittää kärjen pienten hyvänlaatuisten kasvainten hoidoksi. Oikean puolen hemikolektomia on tarpeen, jos kasvaimessa on pahanlaatuisuuden suhteen epäilyttäviä piirteitä tai kyseessä on goblet cell -karsinoidi (Tiensuu Janson ym. 2010). Umpisuolen NET-kasvaimet hoidetaan ohutsuolikasvainten tapaan, mutta muun paksusuolen harvinaiset kasvaimet kuten adenokarsinoomat. Peräsuolen alle 1 cm:n hyvänlaatuiset kasvaimet voidaan poistaa endoskooppisella polypektomialla, mutta leikkaushoitoa tarvitaan proliferatiivisissa ja suurissa kasvaimissa. Maksametastaasien kirurgista poistoa harkitaan heti ensi vaiheessa.

Lääkehoito suunnitellaan leikkauslöydöksen ja histopatologian perusteella. Jos kasvain on poistettu radikaalisti, seuranta riittää. Aggressiivisten kasvainten onnistuneen leikkauksen jälkeen voidaan harkita adjuvanttityyppistä lääkehoitoa.

Jäännöskasvaimen tuottamien hormonien aiheuttamia oireita hillitään ensisijaisesti so-

matostatiinianalogeilla ja tarvittaessa interferonilla. Jäännöskasvaimen pienentämiseen tai kasvun estoon tarkoitetun lääkehoidon hyöty on osoitettu aivan viime aikoina ilmentyneissä lumekontrollitutkimuksissa.

Kasvaimen aiheuttamat hormonaaliset oireet ovat somatostatiinianalogien oktreotidin ja lanreotidin kiistaton käyttöaihe. Kumpaakin on käytetty myös jäännöskasvaimen etenemisen estoon. Kontrolloidusti näiden lääkkeiden teho osoitettiin PROMID-tutkimuksessa, jossa pitkävaikutteinen oktreotidi esti ohutsuoliperäisen jäännöskasvaimen kasvua ja pidensi aikaa kasvaimen etenemiseen kuudesta yli 14 kuukauteen (Rinke ym. 2009). Tulos oli parempi niillä potilailla, joilla primaarikasvain oli poistettu ja joilla maksametastaasien kokonaistilavuus oli pieni. Somatostatiinianalogien annostelu on esitetty **TAULUKOSSA 5**. Oirevaste saavutetaan 70–90 %:lla ja biokemiallinen vaste 50–70 %:lla potilaista (Tiensuu Janson ym. 2010). Jäännöskasvaimen kokoa hoito pienentää vain noin 10 %:lla potilaista, mutta 40 %:lla potilaista jäännöskasvain ei suurene. Somatostatiinianalogien haittavaikutuksista tärkeimpiä ovat rasvaripuli ja sappikivien kehittyminen.

Interferonia annostellaan 1,5–6 miljoonaa yksikköä kolme kertaa viikossa ihon alle. Oirevasteen saa 60 % potilaista ja biokemiallisen vasteen 50 %. Samoin kuin somatostatiinianalogihoidossa, tuumori pienenee vain 10 %:lla

YDINASIAI

- » Neuroendokriinisiä kasvaimia (NET) kutsuttiin aiemmin karsinoidikasvaimiksi.
- » WHO-luokitus, joka huomioi kasvainten proliferaatioasteen, on hoidon perusta ja leikkaus perushoito.
- » Lääkehoito suunnitellaan leikkauslöydöksen ja histopatologian perusteella.
- » Käytetyimmät lääkehoidot ovat somatostatiini-analogit, interferoni, streptotsotosiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmä sekä etoposidin ja karboplatiinin tai sisplatiinin yhdistelmä.
- » Uusia hoitovaihtoehtoja ovat kohdennettu sädehoito lutetiumoktreotaatilla sekä sunitinibi ja everolimuusi.
- » NET-kasvainten ennuste on paljon parempi kuin samojen elinten adenokarsinoomien ennuste.

potilaista. Jälleen kuitenkin merkittävä tulos on se, ettei jäännöskasvain kasva. Ohutsuoliperäisessä taudissa kasvain stabiilistuu 65 %:lla hoidetuista (Plockinger ja Wiedemann 2007). Hoito voi keskeytyä haittavaikutusten vuoksi (kuumeilu, lihas- ja nivelsäryt, flunssan kaltainen olo). Interferoni aiheuttaa leukosytopeniaa ja trombosytopeniaa. Lisäksi se voi aiheuttaa autoimmuunityreoidiittia, maksa-arvojen nousua, kroonista väsymystä, painonlaskua, masennusta, neurologisia oireita ja myosiittia.

Solunsalpaajista on käytetty eniten streptotsotosiinin (STZ) ja 5-fluorourasiilin (5-FU) yhdistelmää. 5-FU:n sijasta on käytetty myös doksorubisiinia. STZ+-5-FU-yhdistelmähoito aloitetaan viiden päivän jaksolla, jossa streptotsotosiiniannos on 500 mg/m²/vrk kaikkina viitenä päivänä ja fluorourasiilin annos 400 mg/m² päivinä 1–3. Tämän jälkeen siirrytään antamaan kolmen viikon välein yhteinä päivänä streptotsotosiinia 1 000 mg/m² ja fluorourasiilia 400 mg/m². Jos vaste on hyvä, siirrytään vuoden kuluttua neljän viikon välein annettavaan hoitoon. 5-FU voidaan turvalli-

sesti antaa, mikäli neutrofilimäärä on vähintään $1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyyttimäärä $75 \times 10^9/l$. STZ on munuaistoksinen, ja siksi kreatiniinipuhdistumaa tulee seurata. Jos se on alle 50 ml/min, annosta vähennetään neljänneksellä. Jos puhdistuma on alle 10 ml/min, annosta pienennetään puolella. Haimakasvaimissa 15–40 % potilaista saa vasteen. Aika sairauden etenemiseen on vaihdellut 12 ja 18 kuukauden välillä. Pahoinvointi ja oksentelu ovat hoidon haittavaikutuksia (Tiensuu Janson ym. 2010).

Sisplatiinin tai karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmä on perushoito huonosti erilaistuneissa NEC, G3 -karsinoomissa. Sytopeniat ja neuropatia ovat hoidon vaikeimmat haittavaikutukset.

Uusi hoito on temotsolomidi, joka soveltuu erityisesti haiman NET:n hoitoon. Lääkettä annetaan 150–200 mg/m² viiden päivän ajan suun kautta joka neljäs viikko. Hoitovasteen saa 20–30 % potilaista, ja aika taudin etenemiseen on vaihdellut seitsemästä yhdeksään kuukauteen (Kulke ym. 2006, Ekeblad ym. 2007). Temotsolomidi on yhdistetty myös suun kautta annettavaan kapesitabiiniin. Olemme käyttäneet Uppsalan yliopistollisen sairaalan hoitokaaviota, jossa kapesitabiinia annetaan 1 000 mg kahdesti päivässä päivinä 1–14 ja temotsolomidia 150 mg/m² päivinä 10–14. Päivinä 15–28 ei anneta kumpaakaan lääkettä. Kapesitabiinista on olemassa vaihtelevia annosteluohjeita. Haimakasvainten ensimmäisenä lääkehoitona vaste ilmaantui jopa 70 %:lle potilaista (Isacoff ym. 2006, Strosberg ym. 2011). Temotsolomidi aiheuttaa pahoinvointia ja joskus vaikeaa trombosytopeniaa. Temotsolomidilla ja kapesitabiinilla on KELAn erityiskorvattavuus numerolla 130.

Kokeellinen hoito aggressiivisissa kasvaimissa (proliferaatioindeksi yli 25 %) on verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) vaikutuksen estävä bevasitsumabi yhdistettynä temotsolomidiin ja kapesitabiiniin.

Tyrosiinikinaasi-inhibiittori sunitinibin teho haiman NET:ssä osoitettiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Sen aineisto koostui 171:stä potilaasta, jotka sairastivat etenevässä vaiheessa olevaa WHO 2 -luokan kasvainta (Raymond ym. 2010). Sairauden etenemät-

tömän ajan mediaani oli 11,4 kuukautta sunitinibiryhmässä ja 5,5 kuukautta lumeryhmässä. RECIST-kriteerein täydellisen vasteen sai 2,3 % ja osittaisen vasteen 7,0 % sunitinibiryhmäläisistä. Kenellekään lumeryhmässä ei ilmaantunut vastetta. Sunitinibi lisäsi potilaiden elossaoloa (kuolleisuus 10 % vs 25 %) (Raymond ym. 2011). Tavallisimmat haittatapahtumat olivat ripuli, pahoinvointi, voimattomuus ja oksentelu. Lisäksi esiintyi neutropeniaa, kohonnutta verenpainetta ja käsi-jalkaoireyhtymää (Raymond ym. 2011). Sunitinibilla on KELA-korvattavuus haiman NET:ssä.

Everolimuusi on mTOR-signaalointireitin inhibiittori. Everolimuusia annosteltiin 10 mg/kg/vrk suun kautta 115:lle etenevää haiman NET:tä sairastavalle potilaalle; 45 potilaalla sama hoito lisättiin aiempaan pitkävaikutteiseen oktreotidiin. RECIST-kriteerein todettiin osittainen vaste 10 %:lla ja stabiili tauti 68 %:lla potilaista ensimmäisessä ryhmässä. Vastaavat luvut toisessa ryhmässä olivat 4 % ja 80 % (Yao ym. 2010). Tutkimus oli satunnaistamaton eikä oikeuta tekemään päätelmiä. Teoreettisesti yhdistelmä on mielekäs. Yleisimmät haittatapahtumat olivat stomatiitti, ripuli, väsymys, trombosytopenia ja ihoreaktiot ja pneumoniittityyppinen keuhkoreaktio (Yao ym. 2010). Juuri ilmestyneessä tutkimuksessa 410 potilasta, joilla oli etenevä, hyvin tai kohtalaisesti erilaistunut haiman NET, satunnaistettiin saamaan joko everolimuusia 10 mg/kg/vrk tai lumetta. Aika sairauden etenemiseen oli 11 kuukautta lääkettä saaneilla ja 4,6 kuukautta lumeryhmässä (Yao ym. 2011). Tutkimus everolimuusin vaikutuksesta ohutsuolilähtöisiin NET-kasvaimiin on valmistumassa. Lääkkeellä ei ole toistaiseksi korvattavuutta NET-kasvaimissa.

Kohdistettu sädehoito

Suuria toiveita asetetaan uuteen lutetium-oktreotaattihoitoon (^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³). Suurimmassa julkaistussa tutkimuksessa hoidettiin 310:tä potilasta antamalla 100–200 mCi:n annos 3–4 kertaa 6–10 viikon välein (Kwekkeboom ym. 2008). Täydellinen tai osittainen remissio saavutettiin 30 %:lla poti-

laista. Kasvainmassa pieneni 25–50 % 16 %:lla potilaista, pysyi stabiilina 35 %:lla ja suureni 20 %:lla. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 40 kuukautta ja elossaolon mediaaniaika hoidosta laskettuna 46 kuukautta. Verrattuna historiallisiin verrokkeihin hoidon antama elin-aikaetu arvioitiin 40–72 kuukaudeksi. Hyvää tulosta ennustivat potilaan hyvä yleiskunto ja voimakas kertymä somatostatiinireseptoreiden gammakuvauksessa. Hoidon siedettävyyttä oli hyvä. Tutkimus ei ollut kontrolloitu, ja siinä oli mukana potilaita, jotka sairastivat eri elimistä lähtöisin olevia neuroendokriinisiä syöpiä.

Hoito ei sovi viimeiseksi vaihtoehdoksi, vaan se tulisi antaa varhain hyväkuntoisille potilaille, joilla on merkittävä tuumorimassa. Selvä kertymä somatostatiinireseptoreiden gammakuvauksessa on hoidon edellytys.

Olemme ostaneet hoidon tähän mennessä 17 potilaalle Uppsalasta, mutta sitä voi saada nyt myös Helsingissä ja Tampereella. Neljälle ensimmäiselle potilaalle hoito annettiin liian myöhään. Kolmestatoista oikea-aikaisesti hoidetusta potilaasta viisi sai osittaisen vasteen, kuuden sairaus on stabiilistunut ja yhdellä tai kahdella kasvain on jatkanut etenemistään (TAULUKKO 6). KUVASSA 2 nähdään peräsuolilähtöistä WHO 2 -kasvainta sairastavan naisen (potilas 10, TAULUKKO 6) maksalöydös ennen ja jälkeen hoitojen. Hoidon akuutit haittavaikutukset ovat pahoinvointi, oksentelu ja kipu. Luuydinlammaa sekä munuaisten ja maksan vajaatoimintaa voi esiintyä erityisesti silloin, jos kasvainmassa maksassa tai luustossa on suuri.

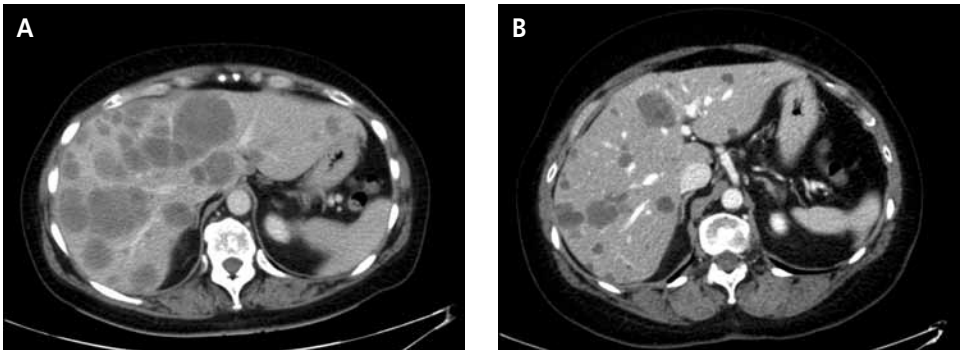
Maksan etäpesäkkeisiin kohdistuva hoito

Kirurgia. Jos arvioidaan, että 80–90 % maksapesäkkeistä on poistettavissa, leikkaushoito kannattaa.

Termoablaatio. Maksapesäkkeitä voidaan tuhota kuumentamalla niitä radiotaajuusablaatiolla (radiofrequency ablation, termoablaatio), jos niiden enimmäisläpimitta on 5 cm ja jos niitä on enintään kymmenen (Tiensuu Janson ym. 2010). Termoablaatio voidaan yhdistää kirurgiseen poistoon.

TAULUKKO 6. Uppsalassa lutetiumoktreotaattihoidon saaneet Meilahden sairaalan potilaat.

Potilas	Sukupuoli	Ikä v	Kasvaimen lähtöpaikka	Hoitojen lukumäärä	Vaste	Huomioita
1	Mies	53	ohutsuoli	4	progressio	kuollut
2	Mies	47	haima	3	progressio	kuollut
3	Mies	45	ohutsuoli	4	progressio	kuollut
4	Nainen	68	ohutsuoli	1	progressio	kuollut
5	Mies	39	peräsuoli	4	osittainen vaste	
6	Mies	57	peräsuoli	4	stabiili?	aiemmin maksansiirto
7	Nainen	64	ohutsuoli	5	stabiili	
8	Nainen	26	peräsuoli	6	osittainen vaste	
9	Nainen	46	keuhko	6	osittainen vaste	
10	Nainen	50	peräsuoli	6	osittainen vaste	
11	Mies	44	ohutsuoli	7	stabiili	primaaria ei ole leikattu
12	Mies	52	keuhko	7	osittainen vaste	
13	Nainen	56	ohutsuoli	4	stabiili	
14	Nainen	62	keuhko	3	progressio	primaaria ei ole leikattu
15	Nainen	59	ohutsuoli	5	progressio?	
16	Nainen	65	ohutsuoli	4	stabiili	
17	Nainen	54	ohutsuoli	4	stabiili	



KUVA 2. Peräsuolilähtöistä WHO 2 -kasvainta sairastavan naisen (potilas 10, **TAULUKKO 6**) maksan tietokone-tomografialöydös ennen (**A**) ja jälkeen kuuden lutetiumoktreotaattihoidon (**B**). Maksametastaasien yhteen laskettu tilavuus pieneni 52 %. Primaarituumori poistettiin peräsuolesta ja lisäksi potilas on saanut somato-statiinialoitoa. Vointi on tällä hetkellä erinomainen.

Maksavaltimon tukkeaminen (embolisaa-
tio). Mikäli leikkaus tai termoablaatio eivät
ole mahdollisia, harkitaan maksavaltimon
tukkeamista. Tämä edellyttää, että normaalia
maksakudosta on ainakin neljännes maksan
tilavuudesta (Tiensuu Janson ym. 2010). Toi-
sin kuin terve maksakudos, hypervaskulaariset
kasvaimet saavat verenkiertonsa pääasiallisesti
valtimohaarojen kautta, minkä vuoksi valti-
mon radiologisesta embolisatiosta voi olla

hyötyä kasvainten hoidossa. Toimenpitee-
seen voi yhdistää myös solunsalpaajan, esi-
merkiksi doksorubisiinin, joka annetaan pai-
kallisesti. Hormonivälitteiset oireet lientyvät
50–90 %:lla potilaista. Objektiivisen vasteen
(yli 50 %:n pieneneminen biokemiallisissa
merkkiaineissa, kasvainkudoksen määrässä
tai molemmissa) saa noin puolet potilaista.
Vasteen mediaanikesto on vaihdellut 12 ja 24
kuukauden välillä (Tiensuu Janson ym. 2010).

Kipu ja kuume ovat tavallisia embolisaatiohoidon seurauksia. Vaikeita komplikaatioita esiintyy 5–10 %:lla potilaista, ja kuolleisuus on ollut uusimmissa aineistoissa 2 %. Potilaalle annetaan lyhytvaikutteista oktreotidia kuten kirurgisen toimenpiteen yhteydessä. Toimenpiteen vasta-aiheet ovat porttilaskimon tromboosi, maksan vajaatoiminta, sappiteiden rekonstruktio ja Whipplen leikkaus. Suhteellisia vasta-aiheita ovat suuri tuumorimassa (yli 50 % maksan tilavuudesta), varjoaineallergia, laaja maksan ulkopuolinen levinneisyys ja potilaan huono yleistila.

Maksansiirtoa on käytetty hyvin valituilla nuorilla potilailla, joilla sairaus rajoittuu maksaan, joilla on ollut vaikeasti kontrolloitavia hormonivälitteisiä oireita ja joiden kasvaimen proliferaatioindeksi on alle 10 %. Viidennessä potilaista on taudittomia viiden vuoden jälkeen ja viisivuotiselossaolo on ollut jopa 90 %. Suomessa on tehty kaksi maksansiirtoa tällä indikaatiolla. Molemmat potilaat ovat elossa, joskaan eivät taudittomia.

Maksan etäpesäkkeisiin kohdistuva hoito kannattaisi keskittää maassamme yhteen tai kahteen asiaan perehtyneeseen keskukseseen.

Oireenmukainen hoito

Karsinoidioireyhtymässä alkoholin, vahvojen mausteiden ja ankaran fyysisen rasituksen välttäminen voi estää kohtauksia. Ripulia voidaan lievittää tavanomaisin ripulilääkkein, mahdollisesti myös verapamiililla. Tautiin liittyvää niasiinin puutosta ja sen aiheuttamia iho-oireita voidaan lievittää korvaushoidolla (nikotinamidi 250 mg:n tabletti päivässä).

Happosalpaajat suurina annoksina ovat gastrinooman perushoito. Somatostatiini-analogeja voidaan käyttää rinnalla. Somatostatiinianalogihoito on tehokas oireiden hillitsijä myös vipoomassa ja glukagonoomassa, ja se rauhoittaa niihin liittyvää ripuliakin.

Hoidon järjestys

Leikkaus on neuroendokriinisten kasvainten ensimmäinen hoito ja sen mahdollisuuksia pohditaan myöhemminkin.

Somatostatiini-analogeja yksin tai interferonin kanssa käytetään ohutsuolilähtöisten kasvainten (proliferaatioindeksi alle 5–10 %) hoidossa. Haimakasvainten ensimmäinen lääkehoito on STZ+5-FU. Siihen voidaan liittää somatostatiini-analogi. Aggressiivisissa NEC, G3 -karsinoomissa ensimmäinen hoito (jopa ennen leikkausta) on sisplatiinin tai karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmä.

Jos sairaus etenee ensimmäisen lääkehoidon jälkeen, harkitaan kasvaimen etäpesäkkeen gradeerausta biopsianäytteestä. NEC, G3 -karsinooman progrediodissa tarjolla on kuitenkin vain kokeellisia hoitoja.

Kun NET, G2 -kasvain etenee proliferaation muuttumatta, kohdennettu sädehoito lutetiumoktreotaatilla tulee kyseeseen. Tämä edellyttää kuitenkin sitä, että kasvainkudos kerää oktreotidia tai ⁶⁸Gallium-DOTATOC:tä. Haimakasvaimissa voidaan harkita temotsolomidia yksinään tai kapesitabiinin kanssa sekä mahdollisesti sunitinibia ja everolimuusia. Ohutsuolilähtöisen sairauden jatkuessa voidaan harkita STZ+5-FU-yhdistelmää, mikäli kasvaimen proliferaatioindeksi on yli 5–10 % (Tiensuu Janson ym. 2010). Tällaisessa tilanteessa voidaan harkita myös temotsolomidia ja kapesitabiinia.

Seuranta

Seurannassa keskeisiä asioita ovat potilaan oireet, biokemialliset merkkiaineet (plasman kromograniniini, vuorokausivirtsan 5-HIAA ja haimakasvaimissa niiden tuottama hormoni, umpilisäkkeen goblet cell -kasvaimissa CA 19-9, CA 12-5, CEA) sekä kuvantamistutkimukset. Koko kehon alueen levinneisyysseurantaan soveltuu somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus ja ⁶⁸Gallium-DOTATOC-PET-TT-tutkimus tai ¹⁸F-DOPA-PET-tutkimus. Karsinoidioireyhtymää sairastavalla sydämen tilaa seurataan kaikukuvauksilla ja seerumin pro-BNP-määrittäyksillä.

Seurannan tiheyden määräävät kasvaimen proliferaatioindeksi ja käyttäytyminen. Matalan proliferaatioasteen stabiileissa kasvaimissa tyyppiseurantaan kuuluvat kemialliset tutkimukset kahdesti ja tietokonetomografia tai

magneettikuvaus kerran vuodessa. Pieniinkin suurenemisiin kemiallisissa tutkimuksissa pitäisi reagoida kuvantamista tihentämällä mutta myös mahdolliset virhelähteet huomioiden. Onneksi NET-kasvaimen luonteen äkillinen muutos (dedifferentiaatio) on harvinaista, eikä vuoden kuvantamiseurantavälillä ehdi yleensä tapahtua suuria muutoksia.

Sellaisia umpilisäkkeen kasvaimia, jotka eivät ole vaatineet hemikolektomiaa, ei tarvitse seurata. Meilahden sairaalan aineistossa yksikään peräsuolen NET, joka oli kooltaan korkeintaan 2 cm, jonka proliferaatioindeksi oli korkeintaan 2 % ja joka ei osoittanut muscularis propria- tai verisuoni-invaasiota, ei uusiutunut keskimäärin 42 kuukauden seurannassa (Jernman ym. 2011). Näiden kasvainten poiston jälkeen riittää yksi seurantatähystys, jolla varmistetaan kasvaimen täydellinen poisto. Myöhempää seurantaa ei tarvita.

Ennuste

Neuroendokriinisten kasvainten ennuste on paljon parempi kuin adenokarsinoomien. Ennusteeseen vaikuttavat kasvaimen paikka, proliferaatioindeksi, levinneisyys ja hoitovaste. Uusien hoitojen vaikutus ei vielä näy nykyisissä ennuslukuissa. Paikallisissa ohutsuolikasvaimissa viisivuotiselossaolo paikallisessa sairaudessa on 75 %, mutta 15 vuoden jälkeen 75 % potilaista saa sairauden uusiutuman. Etäpesäkkäisessä sairaudessa noin 50 % elää vähintään viisi vuotta. Keskimääräinen elossaoloaika on yli 100 kuukautta paikallisessa sairaudessa ja noin 60 kuukautta etäpesäkkäisessä sairaudes-

sa. Paljon pitemmätäkään elossaoloajat eivät kuitenkaan ole harvinaisuuksia (Tiensuu Jansson ym. 2010).

Haimakasvaimissa keskimääräinen elossaoloaika oli 99 kuukautta 324 potilaan aineistossa (Ekeblad ym. 2008). Potilaista oli elossa 5 vuoden kuluttua 64 % ja 10 vuoden kuluttua 44 %. SEER-aineistossa vuosilta 2000–2004 laajasti levinneen sairauden keskimääräinen elossaoloaika oli 27 kuukautta (Yao ym. 2008).

Peräsuolen paikallisissa syövässä viisivuotiselossaolo on yli 90 % paikallisessa sairaudessa, 50 %, jos sairaus on levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, ja 30–40 % etäpesäkkeisessä sairaudessa. ■

* * *

Kiitämme dosentti Heikki Sahaa streptotsotosiinin annostelun järjeistämisestä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja radiologian erikoislääkäri Merja Raadetta artikkelin tietokonetomografiakuvista sekä hänen huolellisesta paneutumisestaan näiden kasvainten kuvantamiseen. FM Satu Remestä kiitämme immunohistokemiallisesta kuvasta.

MATTI J. VÄLIMÄKI, professori, ylilääkäri
HYKS, Meilahden sairaala, endokrinologian klinikka
PL 340, 00029 HUS

JOHANNA AROLA, patologian dosentti, kliininen opettaja
Patologian osasto, Haartman-instituutti
ja HUSLAB

SIDONNAISUUDET

Matti J. Välimäki: Apuraha (Novartis), asiantuntijapalkkio (Ipsen, Novartis, Pfizer, Pfizer), luentopalkkio (Ipsen, Novartis, Pfizer), muu palkkio (Ipsen, Novartis).

Johanna Arola: Luentopalkkiot (Novartis, Genzyme, Bayer), ulkomaan kongressimatka (Novartis).

Summary

Neuroendocrine tumors of the digestive tract and the pancreas

Neuroendocrine tumors (NET) originate from hormone-producing cells and may appear in any organ. Approximately 230 NET tumors are detected in Finland annually. NET tumors of the digestive tract and the pancreas can be detected accidentally in emergency surgery, after years of abdominal symptoms, or based on symptoms caused by the hormones produced. Basic investigations include determination of 5-hydroxyindoleacetic acid in 24-hour urine sample and plasma chromogranin, as well as gamma-imaging of somatostatin receptors. A treatment plan is devised on the basis of the pathologic-anatomic classification of the tumor. Surgery and drug therapy are first-line treatments. Targeted radiation therapy has also appeared promising.

KIRJALLISUUTTA

- Arola J, Haglund C, Välimäki M. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. Endokrinologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 455–67.
- Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Öberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008;14:7798–803.
- Haglund C, Sundin A, Janson ET, ym. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Cancer Ther Res* 2007;13:2986–91.
- Haglund C, Arola J, Välimäki M. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. Kirjassa: Joensuu H, Roberts P J, Teppo L, Tenhunen M, toim. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 395–404.
- Isaccoff WH, Moss RA, Pecora AL, Fine L. Temozolomide/ capecitabine therapy for metastatic neuroendocrine tumors of the pancreas. *J Clin Oncol* 2006;24 Suppl 18:14023 (abstract).
- Jernman J, Välimäki MJ, Louhimo J, Haglund C, Arola J. The novel WHO 2010 classification for gastrointestinal neuroendocrine tumours correlates well with the metastatic potential of rectal NETs. *Neuroendocrinology* 2011 (painossa).
- Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, ym. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401–6.
- Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, ym. Treatment with radiolabeled somatostatin analog [177LuDOTA0,Tyr3] octreotate; toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124–30.
- Modlin IM, Öberg K, Chund DC, ym. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61–72.
- Plockinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:145–62.
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, ym. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501–13.
- Rindi G, Arnold R, Bosman FT, ym. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system, Kirjassa: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise N, toim. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: WHO 2010.
- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, ym. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656–63.
- Strosberg JR, Fine RL, Choi J, ym. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268–75.
- Tiensuu Janson E, Sorbye H, ym. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010;49:740–56.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, ym. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–72.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, ym. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69–76.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, ym. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514–23.
- Öberg K, Astrup L, Eriksson B, ym. Guidelines for the management of gastropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I – General overview. Part II – Specific NE tumour types. *Acta Oncol* 2004;43:617–25 ja 626–36.