



## SUOLISTON NEUROENDOKRIININEN KASVAIN

**Suolen neuroendokriiniset kasvaimet ovat lähtöisin hormoneita tuottavista soluista, joita on siroteltu eri puolille elimistöä mm. ruoansulatuskanavaan. Kasvaimet voivat aiheuttaa esiintymispaikastaan ja leviämistilasta riippuen joko paikallisoireita tai erittämiensä hormonien välityksellä koko kehoa koskettavia oireita. Paikallisoireita ovat mm. vatsakipu, laihtuminen, suolistoverenvuoto ja suolen osittaisesta tukkeumasta aiheutuvia oireita. Hormonien välityksellä syntyviä yleisoireita ovat mm. ripuli, ihon punoituskohtaukset ja astman kaltaiset oireet. Kirurgia on kasvainten ainoa parantava hoito. Kirurgian lisäksi voidaan käyttää lääkehoitoja, joilla jarrutetaan kasvaimen kasvua ja hormonien eritystä. Lääkeaineista tärkeimpiä ovat ns. somatostatiniinanalogit. Neuroendokriinisen kasvaimen luonne vaihtelee suhteellisen hyvänlaatuisesta taudinkulusta nopeasti etenevään pahanlaatuiseseen kasvutapaan. Kasvaimen sijainti, mikroskooppiset piirteet ja mahdolliset etäpesäkkeet vaikuttavat kasvaimen ennusteeseen ja vaikuttavat erilaisten hoitomuotojen valintaan.**

### **Mitä neuroendokriiniset kasvaimet ovat?**

Hormonit ovat keskeisiä elimistömme toiminnan säätelijöitä. Niitä tuottavat joko pelkästään hormonituotantoon keskittyneet kokonaiset elimet kuten kilpirauhanen tai yksittäiset solut, joita on siroteltu muista toiminnoista vastaavien elimien solujen sekaan kuten ruoansulatuskanavaan. Neuroendokriiniset kasvaimet ovat lähtöisin näistä muiden kudosten solujen joukkoon sirotelluista hormoneja tuottavista soluista. Näitä kasvaimia voidaan periaatteessa tavata missä tahansa elimessä, mutta tyypillisin paikka on ruoansulatuskanava. Ruoansulatuskanavassa näitä kasvaimia voi esiintyä yleisemmin umpilisäkkeessä, ohutsuolessa ja peräsuolessa. Niiden luonne vaihtelee hyvänlaatuisesta pahanlaatuiseseen.

### **Neuroendokriiniset kasvaimet ovat harvinaisia**

Yhdysvalloissa ja Englannissa neuroendokriinisten kasvainten ilmaantuvuus on valkoisella väestöllä noin yksi tapaus 100.000 asukasta kohti vuodessa. Pohjoismaissa ilmaantuvuudeksi on arvioitu 8 tapausta 100.000 asukasta kohti vuodessa. Ilmeistä on, että suuri osa näistä kasvaimista ei aiheuta oireita ja jää elämän aikana havaitsematta. Kasvaimet ovat yhtä yleisiä miehillä ja naisilla. Näiden kasvaimien ilmaantuvuuden huippu on 70–80 vuoden iässä, ja toteamishetkellä potilaiden keski-ikä on 63 vuotta.

### **Kasvainten sijainti**

Yleisimmät suoliston alueen neuroendokriinisen kasvaimen sijaintipaikat ovat perä-

suoli ja ohutsuoli. Myös umpilisäke on yleinen sijaintipaikka ja tällöin kasvain todetaan yleensä sattumalta kyseessä olevan lisäkkeen poistoleikkauksen yhteydessä. Umpilisäkkeen kärjessä oleva kasvain on yleensä merkityksetön. Tämän lisäkkeen tyven kasvain on ongelmallisempi ja se on voinut aiheuttaa umpilisäkkeen tulehtumisen ja voi kasvaa viereiseen umpisuoleen. Ohutsuolen neuroendokriininen kasvain on usein toteamishetkellä kasvanut viereisiin kudoksiin ja se lähettää usein etäpesäkkeitä imusolmukkeisiin ja maksaan. Ohutsuolen neuroendokriininen kasvain aiheuttaa yllämainittuja yleisiä hormonaalisia oireita sen jälkeen, kun kasvain on aiheuttanut maksaan etäpesäkkeitä. Myös mahalaukussa tavataan neuroendokriinisia kasvaimia, jotka usein liittyvät mahalaukun limakalvoa surkastuttavaan katarriin eli ns. atroofiseen gastriittiin. Näiden kasvaimien ennuste on yleensä hyvä. Mahalaukun neuroendokriinisia kasvaimia voi esiintyä myös MEN1 oireyhtymässä. Lisäksi keuhkoissa voi esiintyä neuroendokriinisia kasvaimia.

### **Kasvainten luonnollinen kulku**

Neuroendokriiniset kasvaimet voivat kasvaa viereisiin kudoksiin ja lähettää etäpesäkkeitä imusolmukkeisiin, maksaan ja harvoin luuhun. Umpilisäkkeen kärjen ja peräsuolen neuroendokriiniset kasvaimet eivät yleensä lähetä etäpesäkkeitä, mikäli kasvain on pienempi kuin 2 cm läpimitaltaan.

### **Minkälaisia oireita neuroendokriiniset kasvaimet aiheuttavat?**

Neuroendokriininen kasvain voidaan todeta joko paikallisoireista tai erittämiensä hormonaalisten tekijöiden aiheuttamista oireista tai oireyhtymistä. Maksaan levinyt hormoneja erittävä kasvain aiheuttaa ns.

karsinoidioireyhtymän. Suolen neuroendokriininen kasvain voi aiheuttaa kipua, suolitukoksen, suolistoverenvuodon tai umpilisäkkeen tulehtumisen. Neuroendokriiniset kasvaimet voivat erittää verenkiertoon hyvin erilaisia aineita. Serotoniini ja ns. takykiniinit ovat keskeisiä karsinoidioireyhtymän synnyssä. Tämän oireita ovat ripuli, punehumiskohtaus eli ns. flush-oire, astmaa muistuttava keuhkoputkien kohtauksellinen supistuminen ja sydämen läppien muutokset. Oireyhtymä on yleisin (20–30 % potilaista) ohutsuolen ja paksusuolen alkuosasta lähtöisin olevissa neuroendokriinisissa kasvaimissa.

### **Miten neuroendokriininen kasvain todetaan?**

Neuroendokriinisen kasvaimen diagnoosiin päädytään kahta tietä. Potilas on voinut joutua leikkaukseen todetun ruoansulatuskanavan kasvaimen, suolitukoksen tai verenvuodon vuoksi, ja poistetun kudoksen mikroskooppinen tutkimus johtaa sairauden toteamiseen. Kasvain voidaan todeta myös sattumalta muun syyn vuoksi tehdyn vatsaleikkauksen yhteydessä. Toisaalta diagnostiikka voi alkaa karsinoidioireyhtymän tyyppisistä oireista, jolloin vuorokausivirtsanäytteestä tutkitaan serotoniinin aineenvaihduntatuote, 5-hydroksi-indolietikahappo (5-HIAA). Virtsan keräyksen aikana potilaan tulee välttää avokadojen, banaanien, ananaksen, luumujen ja pähkinöiden syöntiä sekä kahvin juontia. Jotkut lääkitykset voivat virheellisesti suurentaa tulosta. Erityisesti näin voi käydä kroonisten suolistotulehdusten hoitoon käytettyjen lääkitysten seurauksena (Salazopyrin, Asacol). Toinen hyvin tärkeä kemiallinen tutkimus on plasman kromograniniini A:n määrittäminen. Se voi auttaa diagnostiikkaa jo sairauden toteamisvaihteessa, mutta potilaan seurannassa se on ensisijainen biokeemiallinen tutkimus.

Kun oireiden ja biokemiallisten kokeiden perusteella on tehty karsinoidioireyhtymän diagnoosi, kasvain pyritään paikallistamaan ja sairauden levinneisyyttä selvittää kuvantamistutkimuksin. Keskeisiä tutkimuksia ovat erilaiset tähystykset (mahan-, ohutsuolen- ja paksusuolen tähystykset), vatsan alueen ultraääni- ja tietokonetomografiatutkimukset sekä magneettitutkimus ja sydämen ultraäänitutkimus. Kasvaimen löytäminen voi joskus tuottaa vaikeuksia. Isotooppikartoitukset ovat myös hyödyllisiä kuvantamisessa ja kasvaimen levinneisyyden määrittämisessä.

### **Miten neuroendokriinisia kasvaimia hoidetaan?**

Hoidon tavoitteena on kasvainmassan poistaminen tai pienentäminen, jäännöskasvaimen lisäkasvun esto, oireiden lievittäminen sekä potilaan eliniän pidentäminen. Kuten edellä on esitetty, sairauden ennuste on usein suhteellisen hyvä. Hoito jaetaan kirurgiseen hoitoon, perussairauden varsinaiseen lääkehoitoon ja oireita lievittävään lääkehoitoon. Maksan etäpesäkkeiden hoitoon on tarjolla useita erilaisia hoitomahdollisuuksia.

Kirurgia muodostaa suolen neuroendokriinisen kasvaimen hoidon perustan. Kirurgisin toimin pyritään poistamaan primaarikasvain mahdollisimman tarkoin yhdessä sairastuneiden imusolmukkeiden kanssa. Leikkauksien yhteydessä tehdään usein myös sappirakon poisto, koska muutoin mahdollisten maksan etäpesäkkeiden vuoksi myöhemmin tehtävän maksavaltimon tukkeamishoidon yhteydessä voi syntyä sappirakon kuolio. Leikkauksen jälkeen sairauden levinneisyys voidaan tarkistaa isotooppikartoituksella. Mikäli kasvainkudos on tullut kokonaisuudessaan poistetuksi, jäädään useimmiten seuraamaan potilaan tilannetta ilman lääkehoitoa.

Kasvaimen kohdistuvan lääkehoidon vaihtoehtoja ovat somatostatiinianalogihoito, interferoni, solunsalpaajahoidot sekä uudet solujen hormoni- ja kasvutekijöiden reseptoreiden ja solujen sisäisten signaaliketjujen toimintaan vaikuttavat täsmähoidot. Vaihtoehtoiset somatostatiinianalogit ovat oktreotidi ja lanreotidi. Oktreotidia annostellaan 10–30 mg kerran kuussa lihakseen. Lanreotidia annostellaan 60–120 mg syvälle ihon alle kerran kuussa. Oireiden lievittyminen nähdään 30–75%:lla potilaista ja biokemialliset merkkiaineet vähenevät 40–60%:lla. Jäännöskasvaimen kokoa hoito pienentää ehkä vain 5 %:lla potilaista. Kuitenkin merkittäväksi tulokseksi on koettava se, että 40–70%:lla potilaista jäännöskasvain ei suurene. Sivuvaikutuksista tärkeimmät ovat rasvaripuli ja sappikivien kehittyminen; jälkimmäistä nähdään jopa puolella potilaista. Rasvaripuli ei ole yleinen ongelma ja sen aiheuttama haitta on vähäinen kun sitä verrataan hoidon avulla aikaansaatua perussairauden aiheuttaman ripulin vähenemistä. Haimaentsyymejä sisältävät valmisteet voivat olla avuksi vatsaoireisiin.

Interferonia annostellaan 3–5 miljoonaa yksikköä 3–7 kertaa viikossa ihon alle. Oireiden lievittymistä on kuvattu 50–70 %:lla potilaista ja biokemiallisten merkkiaineiden vähentymistä 30–70 %:lla. Samoin kuin somatostatiinianalogihoidossa kasvaimen koon pienentymistä on nähty vain 5 %:lla potilaista. Jälleen kuitenkin merkittäväksi tulokseksi on koettava se, ettei jäännöskasvain kasva 40–70%:lla potilaista. Hoito voi keskeytyä sivuvaikutuksiin (kuumeilu, lihaskivertely, flunssan kaltainen olo, väsymys, ruokahaluttomuus ja painon menetys). Interferonihoidon aikana veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrä voi pienentyä. Interferoni voi aiheuttaa kilpirauhasen vajaatoiminnan. Joskus sivuvaikutuksena tavataan masennusta.

Mikäli somatostatiinianalogilla tai interferonilla yksinään ei saavuteta riittävää tehoa, hoidot voidaan yhdistää.

Solunsalpaajahoito ei ole neuroendokriinisten kasvaimien lääkehoidon ensisijainen vaihtoehto, mutta sitä voidaan harkita, jos edellä kuvatut kevyet hoidot eivät ole riittävän tehokkaita ja erityisesti silloin, kun kasvain omaa aggressiivinen kasvutavan ja solut jakaantuvat tiheästi.

Maksavaltimon tukkeamishoito perustuu siihen, että maksaan tulee verta kahta reittiä, porttilaskimoa ja maksavaltimoa pitkin. Jälkimmäinen voidaan sulkea ilman, että maksa menee kuolioon. Normaali maksakudos on enemmän riippuvainen porttilaskimosta kuin maksavaltimosta tulevasta verestä kun taas kasvainkudokselle tärkeintä on maksavaltimosta tuleva veri. Niinpä kasvainkudoksen odotetaan kärsivän maksavaltimon sulkemisesta enemmän kuin normaalin maksakudoksen. Maksavaltimon tukkeaminen suoritetaan nykyisin ensisijaisesti toimenpideradiologien toimesta. Toimenpide suoritetaan uittamalla reisivaltimosta katetri maksavaltimoon ja ruiskuttamalla tämän kautta tukkeavaa materiaalia maksavaltimoon. Tukkeaminen suoritetaan kaksivaiheisena eli yksi maksalohko kerrallaan. Hoitokertojen väli on noin kuukausi. Kipu ja kuume ovat tavallisia hoidon äkillisiä haittavaikutuksia. Joskus maksavaltimon tukkeamishoitoon liitetään paikallinen solunsalpaajahoito. Sappirakko poistetaan ennen näitä toimenpiteitä, jottei se mene kuolioon.

Etenevää ja maksaan etäpesäkkeitä aiheuttanutta suolen neuroendokriinista kasvainta voidaan hoitaa myös paikallisella sädehoidolla (ns. radionuklidihoido). Tässä hoidossa radioaktiivisesti merkitty somatostatiinianalogi (lutetium -177 hoito) kuljettaa kasvainkudokseen niin suuren säteilyannoksen, että se kykenee tuhoamaan kasvainkudosta. Lisäksi säteilyä aiheuttavia yttriumilla leimattuja partikkeleita voidaan ruiskuttaa suoraan maksavaltimoon.

Alkoholi, vahvat mausteet ja ankara fyysinen rasitus voivat laukaista kohtauksellisia oireita. Niinpä näitä kannattaa välttää. Ripulia voidaan lievittää tavanomaisin ripulilääkkein, esimerkiksi loperamidilla (Imodium, Imocur).

## Seuranta

Seurannassa keskeisiä asioita ovat potilaan kokemat oireet, biokemialliset merkkiaineet kuten plasman kromograniniini A ja vuorokausivirtsan 5-HIAA sekä kuvantamistutkimukset. Maksan etäpesäkkeiden kuvantaminen voidaan tehdä joko ylävatsan ultraäänitutkimuksella, vatsan alueen tietokonetomografialla tai magneettitutkimuksella. Jälkimmäinen on näistä herkin etäpesäkkeiden havaitsemisessa. Koko kehon alueen kasvaimen levinneisyysseurantaan soveltuu myös isotooppitutkimukset. Potilaan oireet ovat tärkein kontrolliväliä määräävä tekijä. Oireettomille tai vähäoireisille riittää kontrolli 6-12 kuukauden välein. Sydämen ultraäänitutkimus on tarpeen mahdollisten sydämen läppämuutosten havaitsemiseksi ja seuraamiseksi, jos potilaalla on karsinoidioireyhtymään sopivia oireita ja löydöksiä.

## Ennuste

Kuten edellä on kerrottu, suolen neuroendokriininen kasvain käyttäytyy usein hyvänlaatuisesti, vaikka se mikroskoopissa on osoittautunut pahanlaatuisiksi. Sairauden ärhäkkyys toki vaihtelee potilaasta toiseen. Suolen neuroendokriinisten kasvainten ennuste on monin verroin parempi kuin suolen tavallisempien ns. adenokarsinoomien ennuste. Vaikka edellä esitetyillä hoidoilla neuroendokriinista kasvainta ei aina kyetä elimistöstä poistamaan, sitä kyetään menestyksellä pitämään kurissa pitkiä aikoja. Jäännöskasvaimen kasvun esto onkin hoidon tärkein tavoite. Niinpä useimmat potilaat elävät sairautensa kanssa laadukasta elämää vuosia tai vuosikymmeniä.