



## GEP-OHJE

### MAHA-SUOLIKANAVAN JA HAIMAN ENDOKRIINISET KASVAIMET

**Mahalaukku, suoli ja haima (ns. "gastro-entero-pancreas" alue, GEP- alue) erittävät suurimman osan ihmiskehon hormoneista. Hormonit erittyvät niistä elimistöön ilman erityisiä rauhasiehkeitä. Tästä johtuu näiden nimitys umpieritysrauhanen eli endokriininen rauhanen. Erittävästä rauhasesta hormoni kulkeutuu verivirran mukana kohdekudoksiin, joissa hormoni säätelee solujen erilaisia toimintoja. Mahalaukun ja suolen alueella tavataan yli 14 erilaista neuroendokriinista solutyyppiä. Haimassa on vastaavasti ainakin 4 erilaista hormonitoimintaan erilaistunutta neuroendokriinista solutyyppiä. GEP- alueen erittämien hormonien vaikutus kohdistuu pääosin ruoansulatuksen- ja aineenvaihdunnan säätelyyn. Lisäksi niillä on keskushermostovaikutuksia, joita ovat mm. nälän ja kylläisyyden tunteen säätely. Mahalaukun ja suolen neuroendokriiniset solut sijaitsevat yleensä yksittäisinä tai pieninä soluryhminä näiden kudosten limakalvoissa. Nämä solut eivät siten muodosta sellaisia selkeitä erillisiä rauhasrakenteita, joita tavataan muissa endokriinisissa kudoksissa kuten kilpirauhanen, lisämunainen tai aivolisäke. Kuitenkin haimassa neuroendokriiniset solut muodostavat solusarekkeita ja endokriinisia rauhasalueita. Mahalaukun, suolikanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet (gastro-entero-pancreas, GEP- kasvaimet) saavat alkunsa mainittujen neuroendokriinisten solujen esiasteista. Nämä kasvaimet ovat harvinaisia. Niiden kliininen ilmaantuvuus on 1-3 tapausta 100 000 asukasta kohden vuodessa. Osa GEP- kasvaimista aiheuttaa merkittävän hormonien liikatuotannon, josta seuraa vakavia oireita ja löydöksiä. Näitä kasvaimia nimitetään toiminnallisiksi kasvaimiksi. Toisaalta osa kasvaimista ei tuota sellaisia hormoneja, joista aiheutuu kliinisiä oireita. Näitä GEP- kasvaimia nimitetään toimimattomiksi kasvaimiksi. Vain osa GEP- kasvaimista on pahanlaatuisia.**

GEP- kasvaimet voivat erittää hormoneja ja tuotetun hormonin kudostavasteista riippuu millaisia oireita ja löydöksiä potilaalle kulloinkin aiheutuu. Osa näistä kasvaimista on endokriinisesti "mykkiä" ja nämä ns. toimimattomat kasvaimet eivät tuota sellaisia hormoneja, joiden vaikutuksesta aiheutuu kliinisiä oireita. Hormoneja tuottamattomien kasvainten oireet ja löydökset johtuvat siten kasvaimen tai sen etäpesäkkei-

den aiheuttamista kasvaimen paineoireista ympäristöönsä. Hormonaalisesti aktiivisten GEP- kasvaimien aiheuttamia oireyhtymiä ovat puolestaan mm. insulinooma (insuliinin liikatuotanto) ja gastrinooma (gastrinin liikatuotanto) oireyhtymät. Näiden toiminnallisten kasvaimien aiheuttamat hormonaaliset oireet ovat keskeisiä oireiden ja löydösten muodostumisessa. GEP- kasvaimet voivat olla osana myös

laajemmassa perinnöllisessä kasvainoi-reyhtymässä kuten multippeli endokriini-nen neoplasia tyyppi 1, MEN1.

## **MAHALAUKUN, SUOLEN JA HAIMAN KAS-VAIMIEN (GEP-KASVAIMET) HORMONIEN ERITYS**

GEP- kasvaimien diagnostiikassa keskeisiä asioita ovat potilaan oireet ja löydökset, kohdekudosten hormonivasteen määri-tykset, seerumin hormonipitoisuuden mittaukset ja kasvainten kuvantamistutkimukset. Diagnostiikassa hormoneja tuottavan kas-vaimen sijainnin havaitseminen on usein ongelmallisinta. Hyvin pienetkin kasvaimet voivat tuottaa runsaasti hormoneja, mutta niiden pienen koon (usein < 10 mm) takia kasvaimen paikan löytäminen kuvantamis-tutkimuksilla voi olla hyvin vaikeaa. Kliinisiä oireita tuottamattomat GEP- kasvaimet voidaan sen sijaan usein todentaa kuvan-tamisella.

## **INSULIINIA TUOTTAVAT GEP-KASVAIMET**

Insuliinia tuottavat GEP- kasvaimet (insuli-noomat) ovat lähtöisin haimasta. Niistä vain 10 % on pahanlaatuisia. Insuliini osal-listuu verensokerin säätelyyn ja laskee fy-siologisesti veren sokeria. Matala verenso-keri (hypoglykemia) onkin tyypillinen insuli-noomapotilaan löydös. Diagnoosi viivästyy käytännössä usein, koska hypoglykemian aiheuttamat oireet eivät useinkaan ole tyypillisiä. Potilaat voivat kärsiä nälän tun-teesta, hikoilusta ja vapinasta lyhyenkin paaston jälkeen, koska aterian puute tai aterioinnin viivästyminen laskee verenso-keria. Joskus matalasta verensokerista ai-heutuu keskushermostovaikutuksien takia tajuttomuuskohtaus, näköhäiriöitä, seka-vuutta, kouristuksia ja mielialanmuutoksia. Usein potilaat ovat oppineet syömään ti-heästi oireita välttääkseen. Diagnoosi pe-rustuu matalan verensokerin kehittymiseen

paaston (24 – 72 tuntia) aikana ja kun sa-manaikaisesti osoitetaan suurentunut see-rumin insuliinin pitoisuus. Kasvain pyritään paikallistamaan haiman tietokonekuvauk-sella, magneettikuvauksella tai eräillä muilla kuvantamistutkimuksilla (mm. PET-kuvaukset). Kasvaimen pienen koon takia (yleensä < 10 mm) kuvantaminen on usein vaikeaa ja voi vaatia useiden eri menetel-mien käyttämistä. Leikkaus on ainoa pa-rantava hoitomuoto. Leikkauksessa kas-vain poistetaan ja muu haimakudos jätet-tään paikalleen. Hyvin harvinaisten pahan-laatuisten kasvaimien hoidossa käytetään leikkauksen ohella solunsalpaajahoitoa sekä uusia solujen hormoni- ja kasvutekijöi-den reseptoreiden ja solujen sisäisten sig-naaliketjujen toimintaan vaikuttavia täs-mähoitoja.

## **GASTRIINIA TUOTTAVAT GEP-KASVAIMET**

Gastriinia tuottavat GEP- kasvaimet (gast-rinooma) voivat olla lähtöisin haimasta tai pohjukais-suolen alueelta. Nämä kasvaimet aiheuttavat potilaalle ns. Zollinger-Ellisonin oireyhtymän. Gastriinin keskeinen fysiologi-nen tehtävä on stimuloida mahahapon eri-tystä. Zollinger- Ellisonin oireyhtymän kes-keinen oire onkin vatsakipu, jonka syynä on liiallisesta haponerityksestä johtuvat toistu-vat, lukuisat ja vaikeat mahalaukun- ja/tai pohjukais-suolen haavaumat (ulkukset). Joskus nämä haavaumat voivat aiheuttaa suolikanavan seinämän puhkeamisen ja vaikeita verenvuotoja. Runsaas haponeritys voi aiheuttaa myös ripulia. Zollinger-Elliso-nin oireyhtymää on siten syytä epäillä po-tilaalla, jolla on toistuvia mahalaukun ja/tai pohjukais-suolen haavaumia tavanomai-sesta ulkustaudin hoidosta huolimatta. Diagnoosi perustuu seerumin gastriinipitoi-suuden ja mahalaukun haponerityksen määri-tyksiin. Suurentunut seerumin gastrii-nipitoisuus ja samanaikainen suuri maha-laukun haponeritys ovat keskeinen dia-gnostinen kriteeri. Gastrinooma liittyy usein

MEN1 oireyhtymään. Gastrinoomien kuvantaminen on usein erityisen vaikeaa. Erityisesti MEN1-oireyhtymässä potilaalla voidaan todeta samanaikaisesti lukuisia millimetrin kokoisia gastrinoomia pohjukais-suolen alueella. Niitä on vaikea todeta kuvantamisella tai tähystystutkimuksilla. Haiman gastrinooma löytyy sen sijaan yleensä tietokone- ja magneettikuvauksilla. Kirurginen hoito on ainoa haiman gastrinooman parantava hoito ja yksittäinen haiman gastrinooma voidaan poistaa leikkauksella. MEN1-oireyhtymään liittyvissä gastrinoomissa joudutaan useimmiten tyytymään lääkehoitoon. Mahalaukun happopumppua estävät lääkkeet ovat tehokkaita liiallisen mahahapon erityksen vähentäjiä myös gastrinoomapotilaalla. Lähes 50 % gastrinoomista on pahanlaatuisia ja ne voivat lähettää etäpesäkkeitä imusolmukkeisiin ja maksaan. Niiden hoidossa käytetään solusalpaajia, synteettisiä somatostatiinianalogeja sekä solujen täsmähoitoja. Maksan etäpesäkkeitä voidaan poistaa leikkauksella. Muina hoitoina käytetään maksavaltimoiden tukkeamishoitoa, radiofrekvenssihoitoa, laserhoitoa sekä isotooppihoitoja.

### **MUUT HORMONAALISESTI AKTIIVISET GEP-KASVAIMET**

Glukagonia tuottavat GEP- kasvaimet (glukagonoomat) ovat lähtöisin haimasta ja ne ovat useimmiten pahanlaatuisia. Potilaalla on tyypillisinä oireina ihottumaa, diabetes, suun tulehduksia, painon laskua, anemiaa ja usein laskimotulehduksia. Täydellinen kirurginen kasvaimen poisto on harvoin mahdollista. Muina hoitoina käytetään solusalpaajia, somatostatiinianalogeja sekä solujen täsmähoitoja. Maksan etäpesäkkeitä voidaan hoitaa joskus osittaisilla kasvaimien kirurgisella poistolla ja muina hoitoina voidaan käyttää maksavaltimoiden tukkeamishoitoa, radiofrekvenssihoitoa, laserhoitoa ja isotooppihoitoja.

Muut hormonaalisesti toimivat GEP- kasvaimet kuten VIPooma ja somatostatinooma ovat äärimmäisen harvinaisia. Ne ovat useimmiten pahanlaatuisia ja jo toteamishetkellä voidaan todeta etäpesäkkeitä. Hoidossa käytetään samoja hoitoja kuin yllämainituissa kasvaimissa.

### **HORMONAALISESTI TOIMIMATTOMAT GEP-KASVAIMET**

Hormonaalisesti toimimattomat GEP- kasvaimet erittävät usein mm. haiman polypeptidi nimistä hormonia (hPP), jonka liikaerityksestä ei aiheudu oireita. Kasvain on lähtöisin haimasta ja se todetaan usein sattumalta vatsan alueen kuvantamisen yhteydessä. Suuri toimimaton GEP- kasvain voi aiheuttaa kuitenkin epäspesifisiä vatsaoireita kuten kipuja, laihtumista ja kivuliasta vatsan painon tunnetta. Toimimattomien GEP- kasvaimien diagnostiikassa ja hoidon seurannassa voidaan käyttää kuvantamistutkimuksien ohella kasvainmerkkiainetutkimuksia kuten plasman kromograniniini A ja S-hPP määrittäviä. Toimimaton GEP- kasvain on yleensä pahanlaatuisesti käyttäytyvä. Kirurginen hoito on ainoa parantava hoitomahdollisuus. Kasvaimen etäpesäkkeiden hoidossa leikkauksen lisäksi käytetään samoja lääkehoitoja kuin muissa toimivissa GEP- kasvaimissa. Myös maksan etäpesäkkeiden hoitomahdollisuudet ovat samoja kuin yllä kuvatuissa muissa GEP- kasvaimissa.