



## HAIMAN NEUROENDOKRIININEN KASVAIN

Mahalaukun, suoliston ja haiman soluista osa on hormoneja erittäviä eli neuroendokriinisiä soluja, joiden erittämät suolistohormonit säätelevät ruoansulatusta, aineenvaihduntaa ja osin keskushermoston nälän ja kylläisyyden tunteita. Mahalaukun, suolikanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet (neuroendocrine tumor, NET- kasvaimet) saavat alkunsa neuroendokriinisten solujen esiasteista. Nämä kasvaimet ovat harvinaisia. Niiden kliininen ilmaantuvuus on 1–4 tapausta 100 000 asukasta kohden vuodessa. NET-kasvaimista valtaosalle on luonteenomaista matala jakautumisaste (gradus) ja hidaskasvuisuus. Toisaalta jako hyvän- tai pahanlaatuiseen luokkaan ei ole selkeää ja pitkän seurannan aikana leviämistä saatetaan todeta myös matalan luokan eli graduksen 1–2 kasvaimissa. Vain pieni osa NET-kasvaimista on nopeammin etenevässä, gradus 3-luokassa. NET-kasvaimen patologinen luokitus kasvaimen lähtökohdasta ja tyypistä on tärkeä perusta ennusteelle ja hoidon suunnittelulle.

Osa NET- kasvaimista aiheuttaa merkittävän suolistohormonien liikatuotannon. Näitä kasvaimia nimitetään toiminnallisiksi kasvaimiksi. Toiminnallisen NET- kasvaimen tuottaman hormonin kudosvasteista riippuu millaisia oireita ja löydöksiä potilaalle kulloinkin aiheutuu. Toimimattomat kasvaimet eivät tuota sellaisia hormoneja, joiden vaikutuksesta aiheutuu kliinisiä oireita. Molemmat NET- kasvaintyyppit voivat lisäksi aiheuttaa oireita ja löydöksiä kasvaimesta tai sen etäpesäkkeistä johtuvien paineoireiden ja ympäristöönsä leviämisen pohjalta.

### HAIMAN NET-KASVAIMIEN DIAGNOSTIIKKA

Haiman NET- kasvaimien diagnostiikassa keskeisiä asioita ovat potilaan oireet ja löydökset, seerumin hormonipitoisuuden mittaukset ja kasvainten kuvantamistutkimukset. Diagnostiikassa hormoneja tuottavan kasvaimen sijainnin havaitseminen on usein ongelmallisinta. Hyvin pienetkin kasvaimet voivat tuottaa runsaasti hormoneja, mutta niiden pienen koon (usein < 10 mm) takia kasvaimen paikan löytäminen kuvantamistutkimuksilla voi olla hyvin vaikeaa. Kliinisiä oireita tuottamattomat haiman NET- kasvaimet voidaan sen sijaan usein todentaa kuvantamisella. Kuvantamisessa käytetään tilanteen mukaan tietokonetomografia (TT)-, magneetti- tai PET-kuvausmenetelmiä. Kudosnäyte

saatetaan ottaa ultraääni- tai TT-ohjauksessa joko ihon läpi tai ohutsuolen yläosan tähytystutkimuksen kautta.

Hormonaalisesti aktiivisten haiman NET- kasvaimien aiheuttamia yleisimpiä oireyhtymiä ovat mm. insulinooma (insuliinin liikatuotanto) ja gastrinooma (gastriinin liikatuotanto) oireyhtymät. NET- kasvaimet voivat olla osana myös laajemmassa perinnöllisessä kasvainoireyhtymässä kuten multipeli endokriininen neoplasia tyyppi 1, MEN1 tai von Hippel-Lindaun oireyhtymä.

### HORMONAALISESTI TOIMIMATTOMAT HAIMAN NET-KASVAIMET

Suurin osa, noin 80 % haiman NET-kasvaimista on hormonaalisesti toimimattomia ja todetaan usein sattumalta vatsan alueen kuvantamisen yhteydessä. Suuri, toimimaton NET- kasvain voi aiheuttaa kuitenkin epäspesifisiä vatsaoireita kuten kipuja, laihtumista ja kivuliasta vatsan painon tunnetta. Haiman kaikki NET-kasvaimet erittävät usein mm. kromograniniini A (CgA) ja haiman polypeptidi (PP) -nimisiä hormoneja, joiden liikaerityksestä ei aiheudu oireita. Näiden kasvaimien diagnostiikassa ja hoidon seurannassa voidaan käyttää kuvantamistutkimuksien ohella kasvainmerkkiainetutkimuksina plasman kromograniniini A- ja S-PP-määrityksiä.

Toimimattoman haiman NET- kasvaimen ennuste riippuu kasvaimen graduksista ja levinneisyydestä. Kirurginen hoito on ensisijainen ja ainoa parantava hoitomahdollisuus, mutta haimaleikkauksen riskien vuoksi osaa potilaista seurataan pienen yksittäisen haiman NET- kasvaimen vuoksi.

Kasvaimen etäpesäkkeiden hoidossa leikkauksen lisäksi käytetään jarruttavana hoitona somatostatiinianalogeja, solusalpaajia, solujen viestinvälityksen täsmähoitoja (esim. everolimuusi ja sunitinibi) ja radioisotooppihoitoja. Yli 90 %:ssa NE- kasvaimista on somatostatiinireseptoreita, joka antaa mahdollisuuden hoitoon somatostatiinireseptorianalogeilla (oktreotidi ja lanreotidi). Kyseessä on synteettinen suoliston hormoni, jota käytetään gradus 1 ja yksilöllisesti gradus 2 NET- kasvainten hoidossa toiminnallisten kasvainten aiheuttamien oireiden hillitsemiseksi ja kasvaimen kasvua hidastavan vaikutuksen vuoksi. Somatostatiini-PET-TT- kuvauksen kertymäintensiteetin pohjalta voidaan harkita <sup>177</sup>lutetium-oktreotaattiin pohjautuvaa radioisotooppihoitoa etäpesäkkeiden tai paikallisesti edenneen taudin yhteydessä. Maksan etäpesäkkeitä voidaan joissain tapauksissa poistaa leikkauksella. Muina hoitoina käytetään maksavaltimoiden tukkeamishoitoa, radiofrekvenssihoitoa tai muita maksapesäkkeiden radiologisia toimenpiteitä.

## INSULIINIA TUOTTAVAT HAIMAN NET- KASVAIMET

Insuliinia tuottavat haiman NET- kasvaimet (insuliinoomat) ovat lähtöisin haimasta. Niistä 90 % on hyvänlaatuisia. Insuliini on elimistön hormoni, joka laskee fysiologisesti veren sokeria. Matala verensokeri (hypoglykemia) onkin tyypillinen insuliinoomapotilaan löydös, koska kasvain erittää insuliinia elimistön fysiologisesta säätelystä riippumatta. Diagnoosi viivästyy käytännössä usein, koska oireyhtymä on erittäin harvinainen. Potilaat voivat kärsiä nälän tunteesta, hikoilusta ja vapihasta lyhyenkin paaston jälkeen, koska aterian puute tai aterioinnin viivästyminen laskee verensokeria. Joskus matalasta verensokerista aiheutuu keskushermostovaikutuksien takia tajuttomuuskohaus, näköhäiriöitä, sekavuutta, kouristuksia ja mielialanmuutoksia. Usein potilaat ovat oppineet syömään tiheästi oireita välttääkseen.

Diagnoosi perustuu matalan verensokerin kehittymiseen paaston (24–72 tuntia) aikana ja kun samanaikaisesti osoitetaan suurentunut plasman insuliinipitoisuus.

Diagnoosin varmentumisen jälkeen insuliinin liikaeritystä hillitään lääkähoidolla. Kasvain pyritään paikallistamaan haiman tietokonekuvauksella, magneettikuvauksella tai eräillä muilla kuvantamistutkimuksilla (mm. PET- kuvaukset ja endoskooppinen ultraäänitutkimus). Kasvaimen pienen koon takia (yleensä < 10 mm) kuvantaminen on usein vaikeaa ja voi vaatia useiden eri menetelmien käyttämistä. Leikkaus on ainoa parantava hoitomuoto. Leikkauksessa kasvain poistetaan ja kasvaimen sijainnista riippuen muu haimakudos pyritään säästämään. Hyvin harvinaisten pahanlaatuisten kasvaimien hoidossa noudatetaan leikkauksen ohella samoja periaatteita kuin toimimattoman haiman NET- kasvaimien hoidossa.

## GASTRIINIA TUOTTAVAT HAIMAN NET- KASVAIMET

Gastriinia tuottavat NET- kasvaimet (gastrinooma) voivat olla lähtöisin haimasta tai pohjukaissuolen alueelta. Nämä kasvaimet aiheuttavat potilaalle ns. Zollinger-Ellisonin oireyhtymän. Gastriinin keskeinen fysiologinen tehtävä on stimuloida mahahapon eritystä. Zollinger-Ellisonin oireyhtymän keskeinen oire onkin vatsakipu, jonka syynä on liiallisesta haponerityksestä johtuvat toistuvat, lukuisat ja vaikeat mahalaukun- ja/tai pohjukaissuolen haavaumat (ulkukset). Joskus nämä haavaumat voivat aiheuttaa suolikanavan seinämän puhkeamisen ja vaikeita verenvuotoja. Runsas haponeritys voi aiheuttaa myös ripulia. Zollinger-Ellisonin oireyhtymää on siten syytä epäillä potilaalla, jolla on toistuvia mahalaukun ja/tai pohjukaissuolen haavaumia tavanomaisesta ulkustaudin hoidosta huolimatta.

Diagnoosi perustuu seerumin gastriinipitoisuuden ja mahalaukun haponerityksen määrittämiseen. Suurentunut seerumin gastriinipitoisuus ja samanaikainen suuri mahalaukun haponeritys ovat keskeinen diagnostinen kriteeri. Gastrinooma liittyy usein MEN1-oireyhtymään. Gastrinoomien kuvantaminen on usein erityisen vaikeaa. Erityisesti MEN1-oireyhtymässä potilaalla voidaan todeta samanaikaisesti lukuisia pieniä gastrinoomia pohjukaissuolen alueella. Niitä on vaikea todeta kuvantamisella tai tähystystutkimuksilla. Haiman gastrinooma löytyy sen sijaan yleensä tietokone- magneetti tai PET- kuvauksilla. 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 lii-

allisen mahahapon erityksen vähentäjiä myös gastrinoomapotilaalla. Lähes 50 % gastrinoomista on pahanlaatuisia ja ne voivat lähettää etäpesäkkeitä imusolmukkeisiin ja maksaan.

## MUUT HORMONAALISESTI AKTIIVISET

### HAIMAN NET-KASVAIMET

Glukagonia tuottavat NET- 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. Muut hormonaalisesti toimivat haiman NET- kasvaimet kuten VIPooma, somatostatinooma tai kortikotropiinia tuottava kasvain ovat äärimmäisen harvinaisia. Ne ovat useimmiten pahanlaatuisia ja jo toteamishetkellä voidaan todeta etäpesäkkeitä. Näiden kasvaimien hoito noudattaa samoja periaatteita kuin yllä mainituissa toimimattomissa haiman NET-kasvaimissa.