

Focus Oncologiae

Syöpäsäätiön julkaisusarja – No 14, 2013



Endokriiniset syövät

Syöpäsäätiön XL symposiumi 7.–8.2.2013

Focus Oncologiae

-sarjan julkaisut:

Endokriiniset syövät 2013

Lymfoomat 2012

Aivokasvaimet 2011

Eturauhasen syöpä 2010

Ruokatorven syöpä ja mahasyöpä 2009

Rintasyöpä 2008

Munuaisen ja virtsarakon syövät 2007

Sarkoomat 2006

Ihosityövät 2005

Kohdunkaulan syöpä 2004

Suolistosyöpä 2003

Lymfoomat 2002

Keuhkosityöpä – aikamme tärkein tupakkasyöpä 2001

Pään ja kaulan alueen syövät 2000



helmi

Toimitus: Marika Javanainen,
Juttutoimisto Helmi

Taitto ja graafit: Reima Kangas
Henkilökuvat: Jouko Keski-Säntti
Kannen kuva: Laura Tainio

ISBN 978-952-5815-18-4 (painettu)
ISBN 978-952-5815-19-1 (pdf)

Kustantaja: Syöpäsäätiö
Painopaikka: Miktor, Helsinki 2013

SYÖPÄSÄÄTIÖN XL SYMPOSIUMI 7.–8.2.2013

Endokriiniset syövät

Sessio I Endokriinisten kasvainten epidemiologia ja diagnostiikka

- | | | |
|----|---|-------------------------------------|
| 6 | Endokriinisten kasvainten epidemiologia | <i>Professori Nea Malila</i> |
| 10 | Ultraääni kilpirauhassyövän diagnostiikassa | <i>Erikoislääkäri Annette Beule</i> |
| 17 | Kilpirauhassyövän patologia | <i>Dosentti Päivi Heikkilä</i> |
| 22 | Kilpirauhassyövän molekulaariset merkkiaineet | <i>Professori Matti Välimäki</i> |

Sessio II Kilpirauhassyövän leikkaushoito

- | | | |
|----|---|---------------------------------------|
| 28 | Tarvitaanko imusolmukkeiden poistoleikkausta? | <i>Erikoislääkäri Ilkka Heiskanen</i> |
| 32 | Mikrokarsinoma: pahan alku vai harmiton havainto? | <i>Dosentti Pasi Salmela</i> |

Sessio III Kilpirauhassyövän muu hoito

- | | | |
|----|---|--|
| 36 | Liikaa radiojodia liian monelle? | <i>Dosentti Hanna Mäenpää</i> |
| 43 | Saavatko potilaat liikaa tyroksiinia? | <i>Professori Camilla Schalin-Jäntti</i> |
| 46 | Erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidon onnistuminen | <i>Erikoislääkäri Hanna Peltari</i> |

Sessio IV Kilpirauhassyövän uusiutuman hoito

- | | | |
|----|---|---------------------------------------|
| 50 | Yksittäisten imusolmukkeiden poisto vai kauladissektio? | <i>Dosentti Kimmo Mäkinen</i> |
| 54 | Kilpirauhassyövän uudet lääkkeet | <i>Erikoislääkäri Maria Lapela</i> |
| 59 | Aggressiiviset kilpirauhassyövät | <i>Dosentti Arja Jukkola-Vuorinen</i> |

Sessio V Neuroendokriinisten kasvainten luokittelu ja diagnostiikka

- | | | |
|----|--|--------------------------------|
| 64 | Neuroendokriinisten kasvainten luokittelu | <i>Dosentti Johanna Arola</i> |
| 70 | PET-tutkimus endokriinisten kasvainten diagnostiikassa ja hoidon seurannassa | <i>Dosentti Marko Seppänen</i> |

Sessio VI Neuroendokriinisten kasvainten hoito

- | | | |
|----|--|---------------------------------------|
| 78 | Kirurgian mahdollisuudet ja rajoitukset | <i>Erikoislääkäri Ilkka Heiskanen</i> |
| 81 | Haiman neuroendokriinisen kasvaimen lääkehoito | <i>Dosentti Raija Ristamäki</i> |
| 87 | Muiden kuin haimaperäisten neuroendokriinisten kasvainten lääkehoito | <i>Dosentti Maija Tarkkanen</i> |
| 91 | Milloin ja miten maksapesäkkeet kannattaa poistaa? | <i>Dosentti Helena Isoniemi</i> |
| 95 | Auttaako täsmäsädehoito? | <i>Dosentti Hanna Mäenpää</i> |

Sessio VII Harvinaisuuksia ja hormonimyrskyjä

- | | | |
|-----|---------------------------------------|--------------------------------|
| 104 | Harvinaisuuksia ja hormonimyrskyjä | <i>Dosentti Saara Metso</i> |
| 110 | Ektooppinen ACTH-oireyhtymä | <i>Dosentti Timo Sane</i> |
| 113 | Lisämunaïsen kuorikerroksen karsinoma | <i>Professori Vesa Kataja</i> |
| 118 | Paraganglioomaa sairastava potilas | <i>Dosentti Tapani Ebeling</i> |

Syöpäsäätiön XL symposiumi on osa 65-vuotiaan säätiön juhluvuotta

Syöpäsäätiö täyttää kuluvana vuonna 65 vuotta ja Syöpäsäätiön XL symposiumi on yksi juhluvuoden kohokohdista. Suomen Syöpäyhdistys perustettiin vuonna 1936 ja Syöpäsäätiö 1948. Säätiön tarkoituksiksi kirjattiin syöpätautien tieteellisen tutkimustyön tukeminen, syövän voittamiseksi tehtävä valistustyö sekä Suomen Syöpäyhdistyksen muiden tavoitteiden tukeminen. Yhteisenä tavoitteena on kautta vuosien ollut ”taistella syöpätautien kansallemme ja sen jäsenille tuottamaa tuhoa vastaan”. Kaikki nämä ovat edelleen erinomaisia tavoitteita.

Endokriiniset syövät olivat ensimmäistä kertaa Syöpäsäätiön symposiumin aiheena. Tautiryhmän monimuotoisuus sekä diagnostiikan ja hoidon edistysaskeleet ja haasteet tuotiin hyvin esiin esitelmissä ja keskusteluissa. Ensimmäinen päivä omistettiin yleisimmälle eli kilpirauhassyöväälle, toisena päivänä käsiteltiin neuroendokriinisia syöpiä ja lisämunuaisen toimintahäiriöitä. Tänä vuonna keskustelut olivat erityisen antoisia tiukasta aikataulusta huolimatta. Kiitos luennoitsijoille, jotka pysyivät aikataulussa ja puheenjohtajille, jotka hoitivat tehtävänsä hyvin huumorilla säestettynä.

Hyvin suunniteltu on puoliksi tehty. Tämän symposiumin ohjelmaa suunniteltaessa vallitsi todellinen runsauden pula. Haluan kiittää kaikkia symposiumin suunnitteluun ja toteutukseen osallistuneita henkilöitä erinomaiseksi hiotusta kokonaisuudesta. Symposiumin suunnitteluryhmään kuuluivat Hanna Mäenpää, Johanna Arola, Ilkka Heiskanen, Pirjo Nuutila, Pasi Salmela sekä Matti Välimäki.

Juhluvuoden kunniaksi Sakari Mustakallion rahaston hoitokunta luovutti symposiumissa Hyvän kliinisen tutkimuksen palkinnon akatemiaprofessori Heikki Joensuulle. Onnittelut kansainvälisesti arvostetulle kliiniselle tutkijalle! Syöpäsäätiön symposiumi sopi erityisen hyvin tämän palkinnon jakotilaisuudeksi, koska nämä useiden erikoisalojen asiantuntijoita yhteen kokoavat symposiumit tähtäävät nimenomaan syövän diagnostiikan ja hoidon parantamiseen.



*Seija Grénman
Syöpäsäätiön hallituksen puheenjohtaja,
professori, ylilääkäri
TYKS, Naistenklinikka*

Sessio I Endokriinisten kasvainten epidemiologia ja diagnostiikka



*Puheenjohtajana
professori Matti Välimäki*

Endokriinisten kasvainten epidemiologia.....6

Professori Nea Malila, Suomen Syöpärekisteri

Ultraääni kilpirauhassyövän diagnostiikassa..... 10

Erikoislääkäri Annette Beule, HUS Syöpätautien klinikka

Kilpirauhassyövän patologia..... 17

Dosentti Päivi Heikkilä, HUSLAB

Kilpirauhassyövän molekulaariset merkkiaineet22

Professori Matti Välimäki, HUS Endokrinologian klinikka



*Professori
Nea Malila
Suomen Syöpärekisteri*

Endokriinisten kasvainten epidemiologia

Endokriiniset kasvaimet lähtevät eri elimissä sijaitsevista hormoneja tuottavista soluista. Nämä kasvaimet voivat myös itse tuottaa hormoneja ja aiheuttaa eriasteisia vakavia oireita, jos normaali hormonituotanto ylittyy. Valtaosa kasvaimista on hyvänlaatuisia, mutta pieni osa on pahanlaatuisia. Hyvänlaatuisia kasvaimia ei rekisteröidä syöpärekisteriin, ellei kyse ole keskushermoston kasvaimesta. On hyvä muistaa, että kasvainten pahanlaatuisuus ei aina selviä ilman seurantaa ja että syöpärekisteriin on rekisteröity vain osa pahanlaatuisuudeltaan epäselvistä kasvaimista.

Endokriinisten kudosten pahanlaatuiset kasvaimet ovat erittäin harvinaisia; Suomessa todetaan joka vuosi vain muutamia kymmeniä umpirauhasten syöpiä ja lisäksi noin 400 kilpirauhasen syöpää.

Neuroendokriininen järjestelmä on osa endokriinista järjestelmää, ja sen solut ovat hermosolujen (*nerve cells*) ja endokriinisten solujen sekoitus. Neuroendokriinisia soluja löytyy eri elimistä, eniten keuhkoista ja ruoansulatuskanavasta.

Tässä artikkelissa keskitytään seuraaviin endokriinisen järjestelmän kasvaimiin: kilpirauhasen syöpään, ruoansulatuskanavan neuroendokriinisiin kasvaimiin, haiman endokriinisiin kasvaimiin sekä muihin umpirauhasten kasvaimiin, joiden sijaintipaikkana voi olla kateenkorva, lisämunuainen, lisäkilpirauhanen, aivolisäke, käpyrauhanen, karotiskeränen, aorttakeränen ja muut paragangliot.

Kilpirauhasen syöpä

Kilpirauhasen sattumalta löydetty kasvaimet ovat yleistyneet merkittävästi, kun kaulan ultraäänitutkimukset ovat yleistyneet. Kilpirauhasen kyhmyt ovat

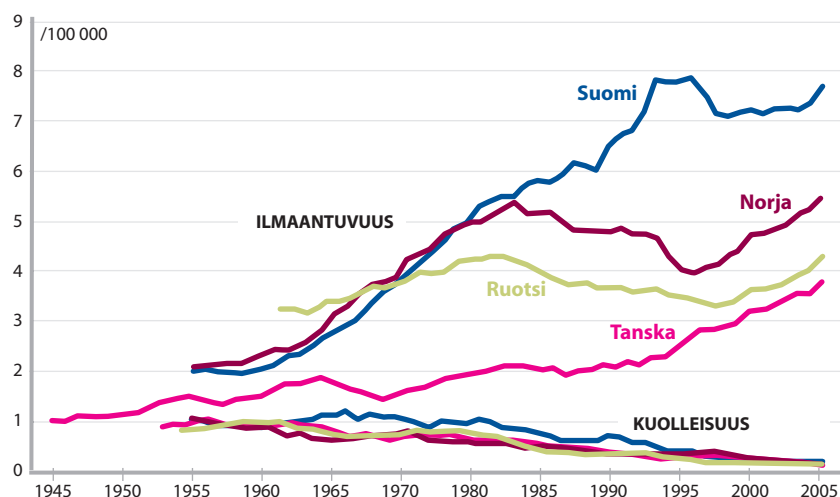
Ydinasiat

- Endokriiniset kasvaimet lähtevät eri elimissä sijaitsevista hormoneja tuottavista soluista. Niistä vain pieni osa on pahanlaatuisia.
- Endokriiniset kasvaimet ovat harvinaisia, joten ilmaantuvuuden kasvusta huolimatta niiden vuotuiset tapausmäärät eivät ole suuria.
- Kilpirauhassyöpää esiintyy Suomessa enemmän kuin muissa Pohjoismaissa, ja sen ilmaantuvuus kasvaa.

yleisiä, ja tunnusteltavissa olevia kyhmyjä todetaan jopa joka kymmenenneltä suomalaiselta. Suurin osa kilpirauhaskyhmyistä on kuitenkin hyvänlaatuisia. Epidemiologisten tutkimusten mukaan kaulan alueen sädehoito on kilpirauhassyövän ainoa merkittävä riskitekijä.

Primaarit kilpirauhassyövät ovat useimmiten erilaistuneita kasvaimia: papillaarisia, follikulaarisia tai medullaarisia kilpirauhaskarsinomia. Niiden lisäksi kilpirauhasessa esiintyy anaplastista karsinoomaa ja lymfoomia.

Kilpirauhassyöpää esiintyy Suomessa enemmän kuin muissa Pohjoismaissa (kuva 1). Kilpirauhassyövän ilmaantuvuus on kasvanut Suomessa muita Pohjoismaita nopeammin 1980-luvulta alkaen. Suomessa todetaan joka vuosi noin 400 uutta kilpirauhassyöpää. Sen ilmaantuvuus on naisilla $8/10^5$ henkilövuotta ja miehillä $2,5/10^5$. Muista Pohjoismaista Norjan ja Ruotsin luvut noudattivat Suomen tasoa 1980-luvulle asti, minkä jälkeen kilpirauhassyövän ilmaantuvuus laski niissä hieman, kunnes seurasi uusi kasvuvaihe 2000-luvulla.



Kuva 1. Naisten kilpirauhassyövän ilmaantuvuus ja kuolleisuus Pohjoismaissa (Nordcan 2013).

Miesten syöpien ero muihin Pohjoismaihin on paljon pienempi kuin naisten. Kuolleisuudessa ei ole merkittäviä eroja. Suomessa kilpirauhasen syöpään kuolee vuosittain noin 65 henkeä.

Kilpirauhassyövän ilmaantuvuuden kasvu johtuu papillaarisen solutyypin omaavan syövän yleistymisestä. Sen ilmaantuvuus on yli nelikymmenkertaistunut 1950-luvun jälkeen. Follikulaarisen kilpirauhassyövän ilmaantuvuus on vähän pienentynyt ja medullaarisen syövän vastaavasti vähän kasvanut. Niiden aiheuttama kuolleisuus on vähentynyt. Papillaarisen syövän kuolleisuus on pysynyt samalla matalalla tasolla jo vuosikymmeniä.

Mielenkiintoista on, että kilpirauhassyövän ilmaantuvuudessa on Suomessa suuria alueellisia eroja. Erityisesti Oulun alueella ilmaantuvuus on suurempi kuin muualla maassa, ja ilmaantuvuuden huippu osuu 1990-luvun puoliväliin. Sen syynä olivat todennäköisesti kilpirauhasen ultraäänitutkimusten yleistymisen ja aktiivinen diagnostiikka ohutneulanäytteiden avulla.

Ruoansulatuskanavan neuroendokriiniset kasvaimet

Esittelen pääluokittain karsinoidit ja neuroendokriiniset karsinoomat. Joskus todetaan myös muita harvinaisempia kasvaimia, kuten esimerkiksi suuri- tai pienisoluisia karsinoomia, argentaffinoomia tai karsinoidin ja adenokarsinooman sekamuotoa. Pahanlaatuiset karsinoidit on rekisteröity syöpärekisteriin omalla koodilla, mutta umpilisäkkeen karsinoidikasvaimen pahanlaatuisuutta pidettiin pitkään epäselvänä ja sen rekisteröinti aloitettiin vasta vuonna 2007. Neuroendokriininen karsinooma sai rekisterissä oman histologiakoodin

myös vuonna 2007. Aiemmin nämä kasvaimet on pääsääntöisesti rekisteröity määrittelemättömien karsinoomien joukkoon (*carcinoma, NOS*).

Näiden kooditusteknisten syiden ja diagnostiikan parantumisen takia karsinoidien ja neuroendokriinisten kasvainten aikatarendit ovat epävarmoja. Suomessa todetaan nykyisin vuosittain noin 150 uutta pahanlaatuista karsinoidia ja noin 50 umpilisäkkeen karsinoidikasvainta. Luvut ovat selkeästi kasvaneet rekisteröinnin vakiintumisen myötä, sillä 1960-luvulla todettiin vuosittain vain noin 10 uutta tapausta. Karsinoidikasvainten ilmaantuvuus on nykyisin noin $4/10^5$.

Haiman kasvaimet

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet ovat harvinaisia ja ne on nimetty niiden erittämien hormonien mukaan, esimerkiksi insulinooma, gastrinooma ja vipooma. Ne voivat olla hormonaalisesti aktiivisia tai toimimattomia. Niiden ilmaantuvuudeksi on arvioitu noin 0,5 tapausta 100 000 asukasta kohti vuodessa.

Haiman neuroendokriinisiin kasvaimiin liittyy merkittävää sairastavuutta, ja ne ovat mahdollisesti pahanlaatuisia. Vatsan alueen kuvantamistutkimusten lisääntymisen myötä haiman alueen kasvaimia löydetään myös sattumalta ennen kuin ne aiheuttavat oireita.

Vuosina 2001–2010 Suomessa todettiin 9 200 pahanlaatuista haimakasvainta. Näistä lähes 5 000:sta puuttui histologinen vahvistus eli niiden toteamistapa oli kliininen tai perustui sytologiaan. Adenokarsinoomia oli runsas 3 700 ja tarkemmin määrittelemättömiä karsinoomia (*carcinoma, NOS*) 260. Viimeksi mainittujen joukossa oli todennäköisesti myös neuroendokriinisia karsinoomia. Lisäksi todettiin 7 pieni-

soluista karsinoomaa, 67 pahanlaatuista karsinoidia, 141 neuroendokriinista karsinoomaa ja 45 saarekesolusyöpää. Yhteensä siis noin 3–5 prosenttia haiman pahanlaatuisista kasvaimista oli endokriinisia.

Lisämunuaisen kasvaimet

Lisämunuaisen seudun kasvaimet ovat verraten yleisiä. Ruumiinavausaineistojen perusteella niitä löydetään 3 prosentilta yli 50-vuotiaista ja määrä lisääntyy iän myötä. Yli 70-vuotailta lisämunuaisen kasvain löydetään jo 7 prosentilta. Vatsan alueen kuvantamistutkimusten yhteydessä lisämunuaisen seudun kasvaimia löytyy jopa 5 prosentilta tutkittavista. Useimmiten nämä kasvaimet ovat hyvänlaatuisia, mutta pahanlaatuisuuden riski on 1/4000.

Tavallisimmin lisämunuaisen kasvain on hyvänlaatuinen toimimaton adenooma, mutta muutos voi olla myös feokromosytooma, myelolipooma, ganglioneurooma, kortikaalinen karsinooma, etäpesäke tai muu syöpä. Aiemmin terveiltä potilailta löytyneistä kasvaimista suurin osa (kaksi kolmesta) on hyvänlaatuisia.

Lisämunuaisen pahanlaatuisia kasvaimia todetaan vuosittain noin 20. Ilmaantuvuus on kasvanut 1950-luvulta lähtien, mutta nykyisin ilmaantuvuuden kasvu on taittunut ja ilmaantuvuus pienenee hieman. Näiden kasvainten ilmaantuvuus on tällä hetkellä noin $0,5/10^5$ vuodessa. Lisämunuaisen ytimen pahanlaatuisia feokromosytoomia todettiin Suomessa viimeisen kymmenen vuoden aikana yhteensä 26 eli vuosittain todetaan vain muutamia yksittäisiä tapauksia.

Muut umpirauhasen kasvaimet

Muihin umpirauhasen kasvaimiin kuuluvat lisäksi kilpirauhasen, aivolisäkkeen, käpyrauhasen, karotiskeräsen ja aorttakeräsen kasvaimet ja muut paragangliot. Keskushermoston kasvaimista on rekisteröity myös pahanlaatuisuudeltaan epäselvät kasvaimet. Kaiken kaikkiaan kyse on harvinaisista kasvaimista, joten vuosittaiset tapausmäärät ovat erittäin pieniä. Yhteensä näitä kaikkia on keskimäärin alle 10 tapausta vuodessa.

Aivolisäkkeen ja käpyrauhasen pahanlaatuisuudeltaan epäselvät kasvaimet on rekisteröity syöpärekisteriin, koska ne sijaitsevat keskushermostossa. Aivolisäkkeessä on todettu kymmenen viimeksi kuluneen vuoden aikana yhteensä 12 Rathken pussin kasvainta (hyvänlaatuisia) ja muutamia pahanlaatuisia kasvaimia (3 adenokarsinoomaa, 6 ilman histologiaa, 3 muuta). Käpyrauhasen pineosytoomia on diagnosoitu samalla ajanjaksolla 33 (epäselvä pahanlaatuisuus) ja pineoblastoomia 11 (pahanlaatuisia). Käpyrauhasessa on todettu myös yhteensä 15 muuta pahanlaatuista kasvainta ja 2 hyvänlaatuista pinealoomaa.

Todennäköisyys löytää pään alueen kuvantamisessa muutoksia aivolisäkkeen seudusta on eri tutkimusten

mukaan 5–10 prosenttia. Ruumiinavauksissa keskimäärin 11 prosentilta löytyy aivolisäkkeen adenooma. Näistä suurin osa on mikroadenoomia, joiden koko on alle 10 mm.

Vuosina 2001–2010 Suomessa on todettu 31 kateenkorvan pahanlaatuista thymoomaa, 6 neuroendokriinista karsinoomaa ja 5 määrittelemätöntä karsinoomaa. Samana ajanjaksona todettiin yhteensä kolme pahanlaatuista paraganglioomaa, joista kaksi oli peräisin tuntemattomasta lähtöpaikasta ja yksi karotiskeräsestä. Hyvänlaatuisia tai pahanlaatuisuudeltaan epäselviä kasvaimia ei rekisteröidä, jos niiden lähtöelin on keskushermoston ulkopuolelta.

Umpirauhasen kasvainten ilmaantuvuus näyttää nousseen 1960-luvulta lähtien, mutta parantunut diagnostiikka selittää luultavasti siitä suuren osan. Myös patologisen luokittelun tarkentuminen ja patologisten ilmoitusten sähköinen rekisteröinti ovat voineet vaikuttaa lukuihin.

Kirjallisuutta

Joensuu H, Roberts PJ, Teppo L, Tenhunen M, toim. *Syöpätaudit*. 3.–4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2007.

Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. *The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1): 1–18.

Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. *Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population*. *Gut* 2004; 53(4): 549–53.

Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters*. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(4): 909–18.

Victorzon M, Victorzon S, Sankila R. *Ruoansulatuskanavan karsinoidikasvainten epidemiologia, diagnostiikka ja kirurginen hoito*. *Duodecim* 2004; 120(18): 2191–200.

Välimäki MJ, Arola J. *Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet*. *Duodecim* 2011; 127(15): 1549–59.

Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. 2., uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2009.

Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C 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(18): 3063–72.

Keskustelu

Pirkko Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: Onko kukaan tutkinut neuvostoliittolaisten ydinkokeiden laskeumien vaikutuksia kilpirauhassyövän esiintyvyyteen? Neuvostoliitto teki aikanaan pohjoisessa 1960-luvulla paljon ydinkokeita, ja silloin mitattiin isoja pitoisuuksia lappilaisten hiuksista.

Pasi Salmela, OYS: Oulun kilpirauhassyöpäepidemia alkoi suurin piirtein 1990-luvulla. Minun mielestäni ainoa selitys kilpirauhassyövän suurelle määrälle on se, että Oulussa tutkitaan kilpirauhasta tehokkaasti.

Matti Välimäki, HUS: Follikulaarisen karsinooman väheneminen 1970-luvulta lähtien johtunee siitä, että jodin saanti on normaalistunut.

Johanna Paronen, HUS: Yksi parannusehdotus voisi olla se, että kirurgit ilmoittavat syöpärekisteriin vain sen, mitä he ovat tehneet. Sen jälkeen onkologit ilmoittavat sen, mikä oli levinneisyys ja mitä muuta hoitoa annettiin. Tällainen toimintatapa yksinkertaistaa tietoa. Kirurgian osasto ei välttämättä tiedä, mitä muuta hoitoa kilpirauhassyöpäpotilaat ovat saaneet.

Nea Malila, Suomen Syöpärekisteri: Hyvä ehdotus. Meille saa lähettää useammankin kuin yhden ilmoituksen.

Heikki Joensuu, HUS: Papillaarisen kilpirauhassyövän oululainen epidemia liittyy varmaan aika vahvasti kilpirauhasen ultraäänitutkimukseen ja siihen, että normaaliväestöstä löytyy paljon näitä pieniä muutoksia.

Määrittelit, että neuroendokriiniset syövät ovat kasvaimia, jotka tuottavat hormoneja. Miten määrittelet hormonin ja miten se eroaa liukoisesta kasvutekijästä, joita lähes jokainen kasvain tuottaa? Molemmat ovat proteiineja ja tarttuvat reseptoriin.

Nea Malila, Suomen Syöpärekisteri: Toivon, että saat vastauksen joltakulta patologilta. Rajanveto ei ole tarkka, ja tänne olisi voinut tuoda esille vaikka kaikki syövät.

Johanna Arola, HUSLAB: Se on totta, että raja on hyvin häilyvä siinä, mikä määritetään hormonaalisesti aktiiviseksi ja mikä ei.

Antti Jekunen, Vaasan keskussairaala: Kuulin uudenlaisen sävyn Syöpärekisterin asemasta ja roolista. Se on ollut perinteisesti hyvin jäykkä rekisteri. Nyt olin kuulevinani, että voisi olla mahdollista ajatella hoitorekistereitä. Meillä on keuhkosyöpäryhmässä ajatus siitä, miten saisimme valtakunnallisesti kattavan hoitorekisterin, jossa olisi diagnoosin lisäksi myös annetut hoidot ja hoitotulokset. Tämä olisi tärkeä, jotta potilailla olisi käytössään sellaista tietoa, jonka perusteella he voivat valita jatkossa hoitopaikkansa.

Onko mahdollista ryhtyä tekemään tällaista laajennettua rekisteriä?

Nea Malila, Suomen Syöpärekisteri: Se on varmaankin mahdollista, vaikka laki ei sitä tällä hetkellä salli. Lainsäädäntöön on kuitenkin mahdollista vaikuttaa.

Lähdemme liikkeelle niin, että parannamme toimintaamme nykyisen lain ja nykyisen rekisterin puitteissa. Sitten tuomme esille kaikki nämä kysymykset ja viemme eteenpäin laaturekistereitä. Muutosta ei saada aikaan vuodessa.



*Erikoislääkäri
Annette Beule
HUS Syöpätautien klinikka*

Ultraääni kilpirauhassyövän diagnostiikassa

Kilpirauhaskyhyt ovat hyvin yleisiä. Palpoitavia kyhmyjä todetaan noin 3–4 prosentilla väestöstä, mutta niistä vain noin 5 prosenttia osoittautuu pahanlaatuisiksi.

Kaulan ultraäänitutkimus on ensisijainen radiologinen tutkimusmenetelmä, jolla tutkitaan kilpirauhaskyhyjä. Tutkimus on helppo suorittaa, minkä lisäksi se on edullinen ja sen saatavuus on hyvä. Potilaalle se on täysin vaaraton.

Ultraäänikuvaus on hyvin herkkä menetelmä, ja sen avulla voidaan erottaa jopa muutaman millimetrin läpimittaisia muutoksia kilpirauhasessa. Joskus lisäksi tarvitaan tietokonetomografia- tai magneettikuvaus, jos kasvain on kookas. Etenkin magneettikuvaus näyttää ultraääntä selkeämmin, miten syöpä on kasvanut ympäröiviin rakenteisiin.

Ultraäänitutkimuksen avulla jopa 50–70 prosentissa kilpirauhasista löydetään alle 1 cm:n läpimittaisia kyhmyjä. Niistä kaikista ei voi eikä kannata ottaa neulanäytettä. Radiologi arvioi kyhmyjen ulkonäön perusteella, onko niissä pahanlaatuisuuteen viittaavia piirteitä ja ottaa tarvittaessa saman tutkimuksen yhteydessä ohutneulanäytteen (ONB).

Kaulan ultraäänitutkimus paljastaa myös mahdollisia primaareja imusolmukkeissa olevia etäpesäkkeitä. Hoidetun kilpirauhassyövän seurannassa kaulan ultraäänikuvausta käytetään sulkemaan pois paikallisen uusiutuman ja imusolmukkeissa olevien etäpesäkkeiden mahdollisuus.

Kilpirauhaskyhyjen piirteet ultraäänessä

Ultraäänikuvauksessa arvioidaan, onko pesäke kiinteä (solidi) vai kystisen näköinen ja ympäröivää kilpirauhaskudosta tummempi (niukkakaikainen) tai

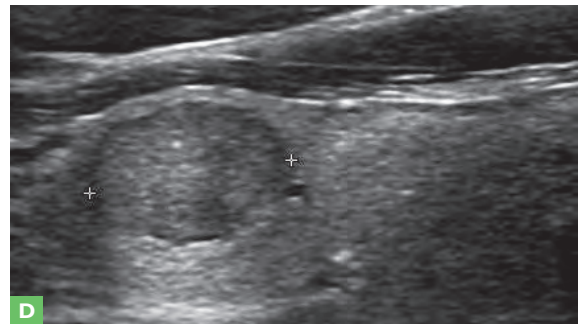
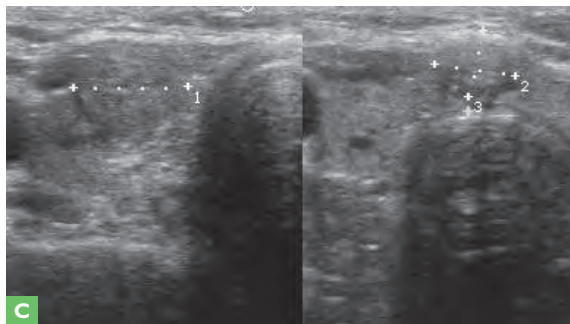
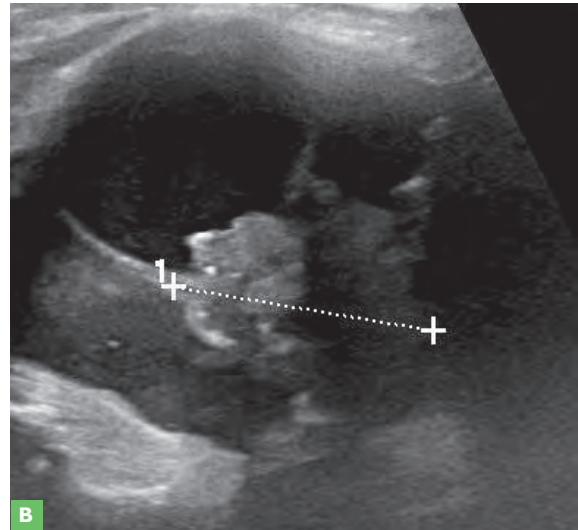
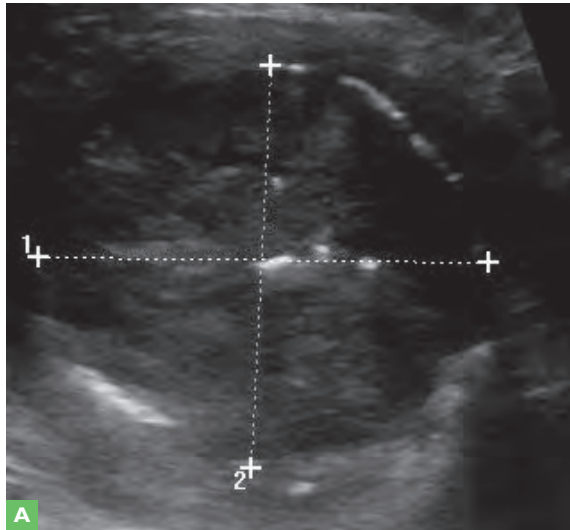
Ydinasiat

- Kaulan ultraäänikuvaus on ensisijainen ja herkin kilpirauhaskyhyjen radiologinen tutkimusmenetelmä.
- Kilpirauhaspesäkkeiden pahanlaatuisuuden selvittämiseksi tarvitaan kuitenkin aina sytologinen näyte. Follikulaarisen syövän osoittamiseksi tarvitaan aina lisäksi histologinen näyte.
- Selkeä kasvu ympäröiviin rakenteisiin (henki- ja ruokatorvi, verisuonet) ja imusolmukkeissa olevat etäpesäkkeet ovat varmoja merkkejä pahanlaatuisesta taudista.
- Ohutneulanäyte on helppo ottaa ultraäänikuvauksen yhteydessä ja sen ohjauksessa. Siihen ei tarvita erillistä lähetettä.

vaaleampi (runsaskaikainen). Lisäksi katsotaan, minkä kokoinen ja muotoinen kyhmy on, ja ovatko kyhmyrajat tarkkoja vai epätarkkoja. Pesäkkeen verekkyyttä tutkitaan dopplerilla. Myös mahdolliset kalkkeutumat analysoidaan.

Useat kyhmyjen ultraäänitutkimuksessa näkyvät piirteet ovat pahanlaatuisuuden suhteen epäspesifisiä eivätkä kovin herkkiä. Vain selkeä kasvu ympäröiviin rakenteisiin (henki- ja ruokatorvi, verisuonet) ja imusolmukkeissa olevat etäpesäkkeet ovat varmoja merkkejä pahanlaatuisesta taudista.

Kaikuisuus. Runsaskaikaiset kilpirauhaspesäkkeet ovat harvoin pahanlaatuisia (ilmaantuvuus 4 prosenttia). Sen sijaan 26 prosenttia niukkakaikuisista ja kiinteistä pesäkkeistä on pahanlaatuisia. Kuitenkin myös hyvänlaatuisista pesäkkeistä 55 prosenttia on niukkakaikuisia ja kiinteitä. Pahanlaatuinen pesäke on usein



Kuva 1. Papillaarinen karsinooma. A) Niukkakaikuihin pesäke, jossa mikrokalkkeutumia. Pesäkkeen läpimitta on 22 mm. B) Pääosin kystinen pesäke, jossa kiinteä keskiosa. Kiinteän osan läpimitta on 6 mm. C) Niukkakaikuiset epätarkasti rajoittuvat pesäkkeet, joiden läpimitta on 10 mm ja 7 mm. D) Niukkakaikuihin tarkkarajainen pesäke, jonka läpimitta on 11 mm.

kirjavakaikuihin, mutta sekään ei ole varma pahanlaatuisuuden merkki.

Reunat, muoto ja koko. Pesäkkeen epätarkkarajaisuus viittaa pahanlaatuisuuteen. Useiden tutkimusten mukaan tämän piirteen herkkyys vaihtelee kuitenkin runsaasti (7–97 prosenttia). Se on lisäksi epäspesifinen, koska 15–60 prosenttia hyvänlaatuisista kyhmyistä on myös epätarkkarajaisia. Hyvänlaatuisen pesäkkeen ympärillä nähdään usein, noin 60 prosentissa tapauksista, niukkakaikuihin kapea vyöhyke eli niin sanottu halorengas. Se edustaa joko kyhmyin kapselia tai kasaan painunutta kilpirauhaskudosta. Jos halorengas puuttuu, pesäke on 77 prosentissa pahanlaatuinen.

Erään tutkimuksen (Kim ym. 2002) mukaan 93 prosenttia sellaisista pesäkkeistä on pahanlaatuisia, jotka ovat suurempia etu-takasuunnassa kuin sivusuunnassa. Kyhmyin koko ei muuten auta pesäkkeen luonteen arvioimisessa.

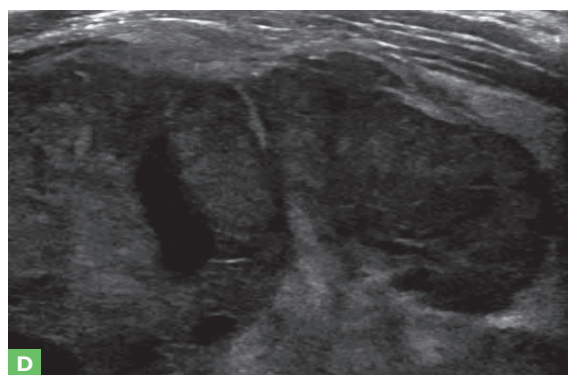
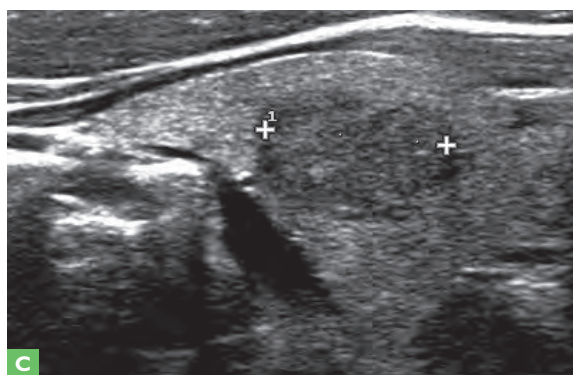
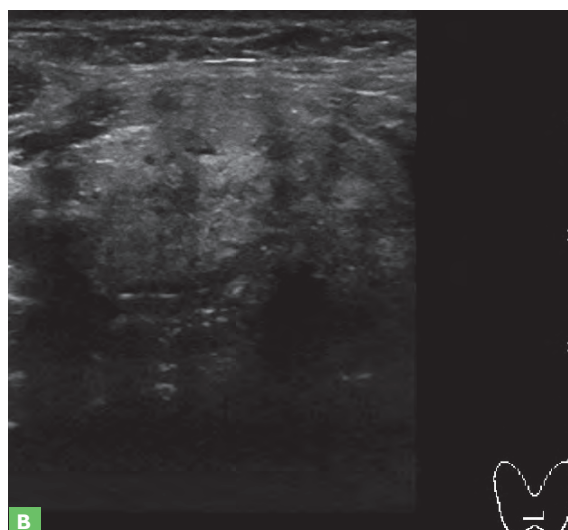
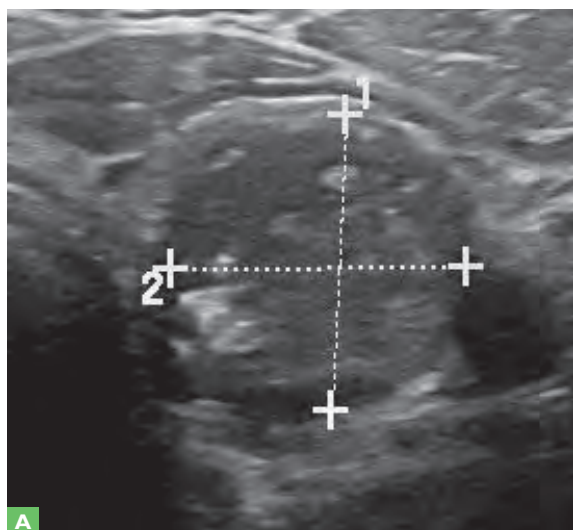
Multinodulaarisuus. Struuma on usein monikyhmäinen tauti. Multinodulaarisuus ei ole kuitenkaan

varma hyvänlaatuisuuden merkki. Kilpirauhassyöpä esiintyy yhtä usein multinodulaarisessa kilpirauhasessa kuin solitaarisena pesäkkeenä. Noin 10–20 prosenttia papillaarisista syövästä on monipesäkkeisiä.

Verekyys. Pesäkkeen verekyys voidaan arvioida väri- tai power-dopplerilla. Noin 70 prosentissa pahanlaatuisista pesäkkeistä verekyys on korostunut sentraalisesti. Kuitenkin myös hyvänlaatuisissa kyhmyissä on usein vastaavanlaista hypervaskulariteettia. Ne pesäkkeet ovat sen sijaan todennäköisesti hyvänlaatuisia, joista puuttuu verekyys täysin.

Kalkkeumat. Kalkkeutumia nähdään sekä hyvän- että pahanlaatuisissa kilpirauhasmuutoksissa. Kookkaat ja perifeeriset kalkkeumat ovat yleensä hyvänlaatuisia ja niitä tavataan usein monikyhmystruomassa. Yksittäisen kilpirauhaskyhmyn epäsuunnollinen kalkkeutuma voi kuitenkin esiintyä myös pahanlaatuisessa taudissa, etenkin medullaarisessa karsinoomassa. Kookkaan kalkkeutuman taakse jää kaikukätkö.

Papillaariselle karsinoomalle tyypillisiä ovat mikrokalkit, jotka ovat kalkkeutuneita psammomakappaleita



Kuva 2. A) Papillaarisen karsinooman niukkakaikuihin pesäke, jossa mikrokalkkeutumia. Pesäkkeen läpimitta on 19 mm. B) Kookas kirjavakaikuihin anaplastinen karsinooma, joka kasvaa suoraan henkitorveen. C) Medullaarisen karsinooman epätarkkarajainen, niukkakaikuihin pesäke, jonka läpimitta on 12 mm. D) Follikulaarisen karsinooman kirjavakaikuihin epätarkasti rajautuva pesäke, jonka läpimitta on 35 mm.

(kuva 1A). Ne ovat papillaarisen kilpirauhaskarsinooman spesifisin piirre. Ultraäänitutkimuksessa mikrokalkit näkyvät pieninä pistemäisinä tiivistyminä ilman kaikukatvetta. Nämä pahanlaatuiset mikrokalkit pitää kuitenkin erottaa hyvänlaatuisista kolloidikalkkeutumisista, joiden takana näkyy tyypillisesti jälkikaikuja (*reverberation artefact*).

Papillaarinen kilpirauhaskarsinooma

Noin 75–80 prosenttia kaikista kilpirauhaskarsinoomista on papillaarisia. Ultraäänikuvauksessa papillaarinen karsinooma on tyypillisesti (70–90 prosentissa) niukkakaikuihin ja kiinteä. Lähes joka neljännessä (13–26 prosentissa) löydetään lisäksi kystinen alue (kuva 1).

Tyypillisiä piirteitä ovat etenkin mikrokalkit (25–90 prosentissa), epätarkat rajat ja väridopplerissa korostunut epäsäännöllinen verkkuus. Noin 70 prosentissa imusolmukkeiden etäpesäkkeistä on kystisia alueita. Nuorten potilaiden imusolmukkeissa olevat etäpesäkkeet voivat näyttää täysin kystisiltä. Myös pahanlaatuisista imusolmukkeista löytyy ultraäänellä usein mikrokalkkeja.

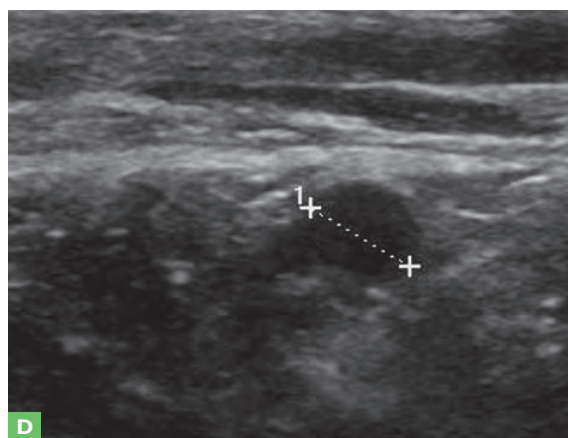
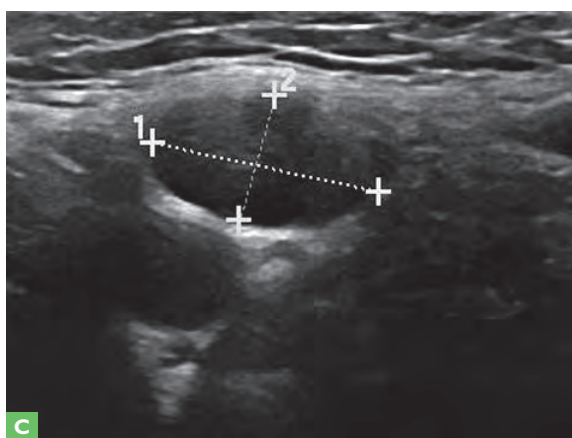
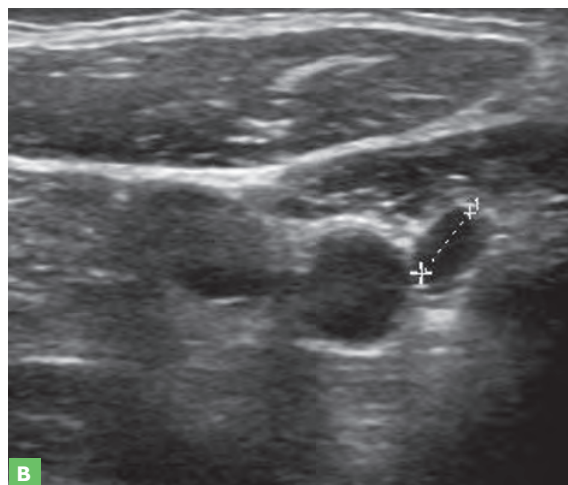
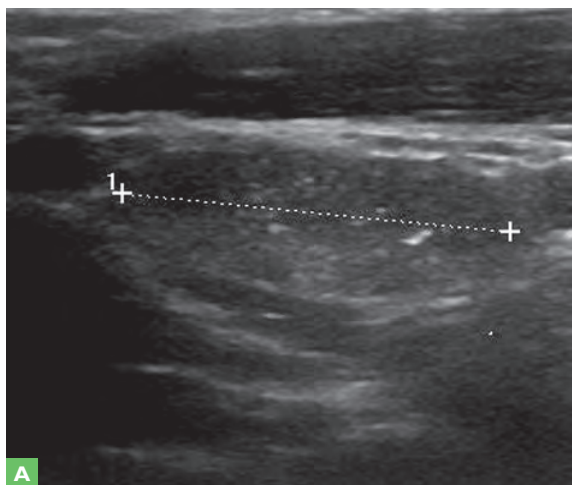
Follikulaarinen kilpirauhaskarsinooma

Noin 10–20 prosenttia kilpirauhaskarsinoomista on follikulaarisia. Follikulaarista adenoomaa ja karsinoomaa ei voi erottaa toisistaan ultraäänikuvauksen tai ohutneulabiopsian perusteella, vaan siihen tarvitaan histologinen näyte. Follikulaariset pesäkkeet voivat olla runsas-, iso- tai niukkakaikuisia. Hyvänlaatuisen pesäkkeiden ympärillä on yleensä (80 prosentissa) halorengas.

Pahanlaatuisuuteen viittaavia tekijöitä ovat epätarkkarajaisuus, paksu epäsäännöllinen kapseli ja niukkakaikuisuus (kuva 2D). Follikulaarinen karsinooma leviää imusolmukkeisiin harvemmin ja selvästi myöhemmin kuin papillaarinen karsinooma.

Medullaarinen karsinooma

Viisi prosenttia kilpirauhaskarsinoomista on medullaarista alkuperää. Tyypillinen tautipesäke on kiinteä ja niukkakaikuihin (kuva 2C). Sen sisällä nähdään



Kuva 3. Papillaarisen karsinooman etäpesäkkeiset imusolmukkeet. A) Soikea imusolmuke, jossa on mikrokalkkeutumia. Solmukkeen koko on 20 x 7 mm. B) Kystisen näköinen imusolmuke, jonka koko on 6 x 4 mm. C) Soikea niukkakaikuihin imusolmuke, jossa ei ole rasvanidusta. Solmukkeen koko on 17 x 8 mm. D) Pyörästynyt niukkakaikuihin imusolmuke, jonka läpimitta on 8 mm.

(80–90 prosentissa) tiiviitä alueita, joissa on amyloidia ja kalkkeutumia.

Anaplastinen karsinooma

Anaplastinen karsinooma on nopeasti kasvava, hyvin aggressiivinen kasvain. Noin 1–2 prosenttia kilpirauhaskarsinoomista on anaplastisia.

Ultraäänikuvauksessa se näyttää usein niukkakaikuiselta, nekroottiselta ja epätarkkarajaiselta (kuva 2B). Kasvain voi vaurioittaa koko lohkoa tai rauhasta. Taudin toteamisympäristössä löydetään usein kasvua ympäröiviin rakenteisiin ja imusolmukkeissa olevia etäpesäkkeitä.

Uusiminen

Kilpirauhassyövän uusiutumista 80–90 prosenttia todetaan kaulan alueella. Niistä 65–75 prosenttia on imusolmukkeissa ja 25–35 prosenttia kilpirauhaspedissä. Imusolmukkeiden etäpesäkkeet ovat yleensä kaulassa *vena jugularis internan* alakolmanneksen ympäristössä (alue IV) sekä kilpirauhaspedissä ja henkitorven

ympäristössä (alue VI), hyvin harvoin leuan alla tai leukakulmassa.

Etäpesäkkeen sisältävä imusolmuke on usein normaalia kookkaampi. Kuitenkin myös alle 1 cm:n kokoinen imusolmuke on kaulan alueella epäilyttävä, jos siinä on pahanlaatuisuuteen viittaavia piirteitä. Pahanlaatuinen solmuke on tyypillisesti pyörästynyt ja niukkakaikuihin (kuva 3C). Reunan epäsäännöllisyys ja epähomogeeninen sisäinen rakenne viittaavat myös pahanlaatuisuuteen. Normaali rasvahilus on yleensä hävinnyt.

Etenkin papillaariseen syöpään liittyvät imusolmukkeissa olevat etäpesäkkeet sisältävät usein mikrokalkkeutumia ja kystisiä alueita. Varsinkin nuorilla potilailla voidaan nähdä myös täysin kystisiä papillaarisia etäpesäkkeitä.

Näytteenotto

Kilpirauhaspesäkkeiden ultraäänikuvauksessa näkyvät piirteet ovat melko epäspesifisiä, joten pesäkkeiden luonteen selvittämiseksi tarvitaan sytologinen näyte. Follikulaarisen syövän diagnoosiin tarvitaan histologinen näyte.

Ohutneulanäyte on helppo ottaa ultraäänikuvauksen yhteydessä, eikä siihen tarvita erillistä lähetettä. Sytologisen näytteen on oltava edustava, ja riittämätön näyte täytyy uusia.

Ohutneulabiopsian yhteydessä esiintyy erittäin harvoin vakavia komplikaatioita. Ennen punktiota ei tarvita yleensä tietoa potilaan hyytymisarvoista, ainoastaan varfariinia käyttävillä potilailla INR-arvon tulee olla alle 2,5. Ohutneulabiopsian jälkeen punktiokohtaa kannattaa painaa muutaman minuutin ajan, jotta mahdollinen verenvuoto tyrehtyy ilman komplikaatioita.

Siitä on hieman eri näkemyksiä, mistä kilpirauhasen pesäkkeistä pitää ottaa neulanäyte. *European Journal of Endocrinology* ja amerikkalaisen ultraäänihdistyksen (*Society of Radiologists in Ultrasound*) suositukset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositukset siitä, millaisista kilpirauhas-pesäkkeistä tulisi ottaa ohutneulabiopsia.

European Journal of Endocrinology (2006, consensus statement)

Yli 1 cm:n läpimittaiset yksittäiset pesäkkeet

Alle 1 cm:n läpimittainen kiinteä ja niukkakaikuihin pesäke, jossa on mikrokalkkeutumia

Society of Radiologists in Ultrasound (2005)

Yli 1 cm:n läpimittainen pesäke, jossa on mikrokalkkeutumia

Yli 1,5 cm:n läpimittainen kiinteä pesäke tai pesäke, jossa on kookas kalkkeutuma

Yli 2 cm:n kystinen kiinteä pesäke tai kystinen pesäke, jossa on seinämäpaksuuntuma

Pesäke, joka on kasvanut selvästi seurannassa

Kirjallisuutta

Arola J, Kholová I, Timonen T, Krogerus L. Bethesda-järjestelmä kilpirauhasen sytologiassa. *Duodecim* 2010; 126(20): 2449–53.

Frates MC, Benson CB ym. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005; 237(3): 794–800.

Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: Pearls and Pitfalls. *Radiographics* 2007; 27: 847–64.

Kim EK, Park CS, Chung WY ym. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy for nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002; 178(3): 687–91

Low JI, Solorzano CC. Use of ultrasound in the management of thyroid cancer. *Oncologist* 2010; 15(3): 253–8.

Nakamura T, Sumi M. Nodal imaging in the neck: Recent Advances. *Eur Radiol* 2007 17(5): 1235–241.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L ym. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7).

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce. European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.

Pelttari H, Mäenpää H, Välimäki M. Papillaarinen ja follikulaarinen kilpirauhassyöpä. *Duodecim* 2007; 123: 2093–101.

Ranta A, Sabmi J, Sand J ym. Ohutneulabiopsian jälkeinen kaulaturvotus. *Duodecim* 1996; 112(21): 2024–5.

Taki S, Terahata S ym. Thyroid calcifications: Sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging* 2004; 28(5): 368–71.

Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current concepts in lymph node imaging. *J Nucl Imaging* 2004; 45: 1509–18.

Torlantino M, Attard M, Crocetti U ym. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3402–7.

Wong KT, Anil TA. Ultrasound of thyroid cancer. *Cancer Imaging* 2005; 5: 157–66.

Välimäki M, Vuorialho E, Bondestam S ym. Suomalainen kilpirauhaskyhy ja sen tutkiminen. *Duodecim* 1992; 108(7): 663–9.

Keskustelu

Matti Välimäki, HUS: Suomessa otetaan näytteitä enemmän kuin Yhdysvalloissa, koska käytäntömme perustuu eurooppalaiseen suositukseen. Sen mukaan alle 10 millimetrin kyhmyistä pitää ottaa koepala, jos niissä on epäilyttäviä piirteitä.

Hanna Mäenpää, HUS: Taitavat tekijät löytävät kaulan ultraäänitutkimuksissa hyvin pieniä etäpesäkkeitä imusolmukkeista. Jos muutaman millimetrin kokoisesta kyhmystä löytyy ohutneulanäytteen avulla luokan 5 kasvain, ongelmaksi tulee se, että kirurgin on vaikea löytää näitä muutaman millimetrin etäpesäkkeitä. Tällä viikolla meillä oli esimerkiksi 4 mm:n löydös, joka tosin onnistuttiin poistamaan. Mitä suosittelet, minkä kokoisista imusolmukkeista pitäisi ottaa ohutneulabiopsia?

Annette Beule, HUS: Kyllä meillä on otettu näytteitä jopa 3–4 mm:n läpimittaisista imusolmukkeista, joista on löytynyt etäpesäkkeitä. Teemme näin yhä silloin, jos tuntuu siltä, että syöpä on tärkeä hoitaa, jos potilaalta löytyy pienikin etäpesäke. Se on minulle kuitenkin epäselvää, milloin se on järkevää.

Olen sitä mieltä, että en ottaisi ehkä enää 3 mm:n imusolmukkeista näytettä niin kuin aikaisemmin. Mutta en osaa oikein sanoa, mikä se raja on. Meidän pitää miettiä yhdessä kirurgien ja hoitavien lääkärin kanssa, miten tiiviisti ja kokonaisvaltaisesti haluamme hoitaa pieniä uusiutumia.

Johanna Arola, HUSLAB: Minun mielikuvani mukaan kalkkeumat ovat suhteellisen harvinaisia niissä papillaarisissa karsinoomissa, joita me diagnosoimme rutiinilyödyssä. Oletko huomannut, että niitä näkyy vähemmän papillaarisissa karsinoomissa? Histologisesti ne ovat aika harvinaisia.

Annette Beule, HUS: Itse näen tällä hetkellä enemmän uusiutumia kuin primaarisyöpiä, ja uusiutumisissa huomaan usein pieniä kalkkeumia imusolmukkeissa. En osaa oikein sanoa tarkkaan, miten paljon niitä on, mutta 20 prosenttia voi hyvin pitää paikkansa. Pieniä kalkkeumia olen nähnyt niin usein, että niitä kannattaa etsiä. Olen huomannut, että radiologit eivät yleensä ehkä tiedä sitä, vaan he etsivät pikemminkin niukkakaikuisia imusolmukkeita.

Primaarista pesäkkeestä en osaa sanoa, koska en näe niitä tällä hetkellä niin paljon.

Matti Välimäki, HUS: Tämä kalkkeuma-asia on mielenkiintoinen. Hanna Mäkräisen väitöskirjassa kalkkeumia ei pidetty erityisen merkittävänä pahanlaatuisuuden merkinä, mutta siinä ei eroteltu suuria ja pieniä kalkkeumia. Suuret kalkkeumat liittyvät kyhmystruumaan, ja ne sotkivat asiaa. Nämä pienet kalkkeumat ovat tosiaan eri asia.

Riitta Aaltonen, TYKS: Otatko follikulaarisista kasvaimista paksuneulabiopsioita?

Annette Beule, HUS: En. Kilpirauhaspesäkkeet ovat yleensä niin pieniä, että niistä ei voi ottaa paksuneulanäytteitä. Se onnistuu vain hyvin isoista kilpirauhaskasvaimista.

Riitta Aaltonen, TYKS: Miten saisimme kaikki radiologit uskomaan, että kilpirauhasesta uskaltaa ottaa ohutneulanäytteen? Se on hyvin tavallista, että potilas lähetetään sen takia sairaalan poliklinikalle. Minusta se on taloudellista haaskaamista, että ensin tehdään yksi ultraäänitutkimus ja sen jälkeen potilas lähetetään uuteen ultraäänitutkimukseen, jossa otetaan ohutneulanäyte. Ne on helppo tehdä samalla kerralla.

Annette Beule, HUS: Kaikissa minun työpaikoissani ultraäänitutkimus ja ohutneulabiopsia on tehty samalla kertaa. Mutta en tiedä, miten yksityissektorilla toimitaan.

Matti Välimäki, HUS: Sanoit, että jokainen radiologi osaa kilpirauhasen ultraäänitutkimuksen. Minä olen kuitenkin sitä mieltä, että nämä tutkimukset kannattaisi keskittää harvoihin ja osaaviin käsiin. Teillä Husin onkologian puolella on yksi tai kaksi ihmistä tekemässä näitä, mutta radiologian yksikössä tekijöitä on parikymmentä. Taso ei voi olla sama, koska kokemusta on vähemmän.

Annette Beule, HUS: Kaulan ultraäänitutkimus on yleisesti pyydetty tutkimus terveyskeskuksesta. Se tehdään aina, jos kaula on pikkuisenkin paksu tai siinä on jotakin poikkeavaa. Näitä tutkimuksia ei voi minusta valitettavasti siksi keskittää – tai sitten meidän pitää rajoittaa sitä, millä perusteilla tutkimuksia tehdään.

Matti Välimäki, HUS: Lausunnot kuitenkin yhdenmukaistuisivat, jos tekijöitä olisi 10 eikä 50.

Päivi Kekäläinen, Pohjois-Karjalan keskussairaala: Miten kommentoit yhdysvaltalaisista suositusta ohutneulabiopsian ottamisesta? Voisiko siitä antaa jonkun vakavamman suosituksen?

Matti Välimäki, HUS: Alle 10 mm:n kyhmystä kannattaa ottaa koepala, jos siinä on pahanlaatuisuuteen liittyviä merkkejä.

Kommentoisin vielä monikyhmystruumaa, joka on varmaan tuskallinen radiologille, joka miettii, mistä kohtaa koepala kannattaa ottaa. Silloin kannattaa kuitenkin ajatella klinikkoa, joka ratkaisee vastauksen perusteella potilaan jatkohoidon. Kirjallisuudessa suositellaan, että ainakin dominoivasta kyhmystä kannattaa ottaa koepala. Sekä potilas että klinikko lähtevät illalla kotiin rauhallisemmalla mielellä, jos dominoivasta kyhmystä on tehty hyvänlaatuinen löydös.

Päivi Kekäläinen, Pohjois-Karjalan keskus-sairaala: Kannattaako koepala ottaa, jos potilaalla on alle 5 mm:n kyhmy, johon liittyy epäilyttäviä merkkejä? Silloinhan kyseessä on mikrokarsinooma.

Annette Beule, HUS: En tiedä. Kannattaa pitää mielessä, että mitä pienempi kyhmy potilaalla on, sitä todennäköisemmin näyte on riittämätön. Tällöin joudutaan ottamaan uusi biopsia, mikä lisää kustannuksia ja huolenaiheita.

Matti Välimäki, HUS: Kysymykseen voi vastata kahdella tavalla. Jos kysymyksenä on, kannattaako biopsia ottaa, jotta potilas ei kuole tautiinsa, niin todennäköisesti se ei kannata. Mutta jos kysymyksenä on, joutuuko lääkäri myöhemmin oikeuteen, niin biopsia kannattaa ottaa. Lääkäri on vaikeuksissa, jos kyhmy on nähty, eikä sitä tutkita.

Erittäin hyvässä italialaisessa tutkimuksessa otettiin biopsia kaikista yli 4 mm:n kilpirauhaskyhmistä, ja niistä löytyi paljon mikrokarsinomia.

Matti Välimäki, HUS: Kaiken A ja O on se, että ultraäänitutkimuksia täytyy tehdä selvästi nykyistä vähemmän. Jos kaulalta ei löydy tunnustelemalla kyhmyjä, siellä ei ole mitään merkittävää. Tällöin ultraäänitutkimusta ei pidä tehdä. Siitähän ongelma alkaa, kun ultraäänitutkimus tehdään väärälle potilaalle.

Pirjo Evesti, TYKS: Jos 4–7 prosentilla tuntuu kaulalla kyhmy, se tarkoittaa 70 000 kulkevaa palpoituvaa kyhmyä Suomessa. Näistä kyhmyistä tehdään hirvittävän helposti ultraäänitutkimus ja sitten otetaan neulanäyte. Suosituksen mukaan pitää tehdä vielä jatkotutkimuksia, jos kyhmy kasvaa. Tämä edellyttää, että ihmiset käyvät näyttämässä kyhmyjä yhä uudestaan ja heille tehdään vuosittain ultraäänitutkimus. Valtaosa tutkimuksista tehdään varmaan turhaan.

Tarvitsemme jonkinlaisen sopimuksen siitä, mitä seuranta tarkoittaa ja milloin kyhmyistä kannattaa ottaa näytteitä.

Matti Välimäki, HUS: Jokainen palpoituva kyhmy pitää tutkia kerran. Sen jälkeen riittää useimmiten pelkkä harvakseltaan tehtävä palpaatiokontrollo.



*Dosentti
Päivi Heikkilä
HUSLAB*

Kilpirauhassyövän patologia

Kilpirauhaskyhmyn kliiniseen tutkimukseen kuuluu kuvantamisen ohella myös ohutneulanäytetutkimus (ONB). Yleisin muutos kyhmyn taustalla on struuma. Ohutneulanäytteen avulla pyritään seulomaan esiin muutoksia, jotka tarvitsevat seuranta- tai leikkauksen. Kilpirauhasen ohutneulanäytteen tulkintaan on suositeltavaa käyttää Bethesda-järjestelmää, joka ottaa kantaa kilpirauhasnäytteen edustavuuteen. Tavoitteena on antaa sytologiselle näytteelle diagnostinen kategoria, jolla on histopatologinen korrelaatio taustalla olevaan leesioon. Erityisesti follikulaariset kasvaimet on erotettu omaksi ryhmäkseen (taulukko 1).

Kilpirauhaskyhmyn jääleikenäytteenä

Bethesda-järjestelmää käytettäessä osalle potilaista suositellaan leikkauksen aikana tehtävää jääleiketutkimusta. Follikulaarisen kasvaimen osalta jääleike ei yleensä tuo lisäarvoa, koska karsinooman ja adenooman välistä erotusdiagnoosia ei voi tehdä jääleikkeen perusteella.

Jääleikkeen avulla voidaan sen sijaan useimmiten varmistaa tai sulkea pois sytologian perusteella herännyt epäily papillaarisesta, medullaarisesta, huonosti erilaistuneesta tai anaplastisesta karsinoomasta. Tämän varmistuksen jälkeen leikkausta voidaan jatkaa tarvittavassa laajuudessa.

Kilpirauhassyövän histopatologia

Kilpirauhassyöpä luokitellaan WHO:n mukaan (taulukko 2), ja viimeisin luokitus on vuodelta 2004. Kilpirauhassyövän PAD-lausunnossa on suositeltavaa käyttää liitteenä strukturoitua lausuntotaulukkoa (taulukko 3).

Papillaarinen karsinooma on yleisin kilpirauhasen syöpä, ja niitä on noin 70–80 prosenttia kilpirauhasen syövästä. Näitä kasvaimia esiintyy kaikissa ikäryhmissä.

Ydinasiat

- Papillaarisen karsinooman diagnoosi perustuu tyypillisen tumamorfologian tunnistamiseen.
- Follikulaarisen karsinooman ja adenooman erotusdiagnoosi perustuu suoni- tai kapseli-invaasion osoittamiseen, mikä on haasteellista etenkin ennen leikkausta.
- Huonosti erilaistuneen karsinooman erotusdiagnostiikassa MIB-I-värijäys on välttämätön, koska erilaistumaton karsinooma voi muistuttaa harhauttavasti sarkoomaa.

Kasvutapa on useimmin papillaarinen (kuva 1A) ja tumamuutokset ovat tyypillisiä. Tumot voivat olla onttuja mattalasisitumia, ja niissä on nähtävissä tumauurteita – etenkin sytologisissa näytteissä – sekä vakuoleja (kuva 1D). Papillaarisesta karsinoomasta tunnetaan myös follikulaarinen muoto, jonka kasvutapa on ominainen follikulaariselle karsinoomalle mutta tumamorfologia vastaa papillaarista karsinoomaa (kuva 1B). Papillaarisen mikrokarsinooman diagnoosia käytetään, kun kasvaimen koko alle 1 cm.

Papillaarista karsinoomaa löydetään usein emokasvaimen lisäksi useina pieninä pesäkkeinä molemmissa kilpirauhaslohkoissa, mikä tulee huomioida, kun kilpirauhasesta otetaan näytettä. Papillaarisesta karsinoomasta tunnetaan follikulaarisen muodon lisäksi lukuisia muita muotoja, kuten oksyfiilinen (onkosyyttinen), *tall cell* - ja *columnar cell* -muodot. Kahden viimeisen melko harvinaisen alatyyppin ennuste on huonompi kuin muiden.

Taulukko 1. Kilpirauhasen Bethesda-luokitus (Arola ym. 2010).

Diagnoosiryhmäsuositukset	Kuvaus	Syöpäriski (%)	Jääleike	Toimenpide
Ei-diagnostinen tai riittämätön näyte	Vain kystanestettä	—	Uusi ohutneulanäyte	
Hyvänlaatuinen löydös	Struuma Tulehdus	0–3	—	Klininen seuranta
Merkitykseltään määrittämätön atypia tai follikulaarinen leesio	Todennäköisesti proliferatiivinen struumakäyhy, mutta follikulaarista neoplasiaa ei voida sulkea varmuudella pois	5–15	—	Uusi ohutneulanäyte
Follikulaarinen kasvain	Follikulaarinen adenooma tai karsinooma (maininta oksyfiilista soluista)	15–30	Ei hyötyä	Kirurginen lohkon poisto
Epäily syövästä	Epäily - papillaarisesta karsinoomasta - medullaarisesta karsinoomasta - huonosti erilaistuneesta karsinoomasta - anaplastisesta karsinoomasta - lymfoomasta - etäpesäkkeestä	60–75	Kannattaa tehdä	Lohkon poisto tai täydellinen kilpirauhasen poisto
Pahanlaatuinen löydös	Papillaarinen karsinooma Medullaarinen karsinooma Huonosti erilaistunut karsinooma Anaplastinen karsinooma Lymfooma Etäpesäke	97–99	Ei tarpeen	Täydellinen kilpirauhasen poisto

Taulukko 2. Kilpirauhasen kasvainten luokitus WHO:n mukaan.

Karsinooma

- Papillaarinen
- Follikulaarinen
- Erilaistumaton (anaplastinen)
- Huonosti erilaistunut
- Medullaarinen
- Harvinaiset: mukoepidermoidi, levyepiteeli, musinootinen, medullaarisen ja follikulaarisen sekamuoto, *spindle-cell tumor with thymus-like differentiation*

Pahanlaatuinen lymfooma

Sarkooma

Etäpesäkkeiset kasvaimet

Taulukko 3. Huslabin käytössä oleva kilpirauhaskasvainten lausuntotaulukko.

Preparaatin paino	x g
Tuumorin läpimitta	x mm
Tuumorin sijainti	Oik/vas/istmus
Tuumoreiden lukumäärä	1 - X
Invaasio tuumorikapselin läpi	Kyllä/EI
Verisuoni-invaasio	Kyllä/EI
Invaasio kilpirauhasen ulkopuolelle	kyllä/ei
Imusolmukemetastaasit	kyllä/ei/ei tutkittu
Imusolmukemetastaasien lukumäärä	X/tutkittu
Metastaasien kasvu kapselin läpi	kyllä/ei
PAD	

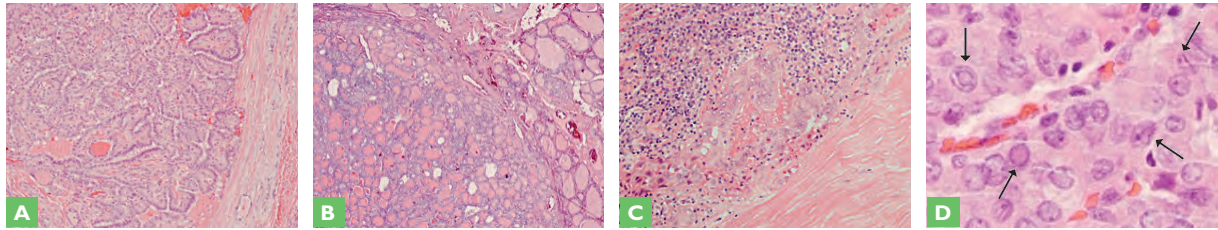
Papillaarinen karsinooma on yleisin lasten kilpirauhas-karsinooma. Sen tyypillinen esiintymisikä on 13–16 vuotta. Tässä ikäryhmässä esiintyy erityisesti diffuusia sklerosoivaa muotoa (kuva 1C). Lasten papillaarisen karsinooman ennuste on erinomainen.

Follikulaarisia karsinomia on noin 10–15 prosenttia kilpirauhasen syövästä. Potilaat ovat yleensä vanhempia kuin papillaarisessa karsinoomassa. Naisilla on hieman enemmän follikulaarisia kasvaimia kuin miehillä, joskin ero on pienentynyt viime vuosikymmenenä.

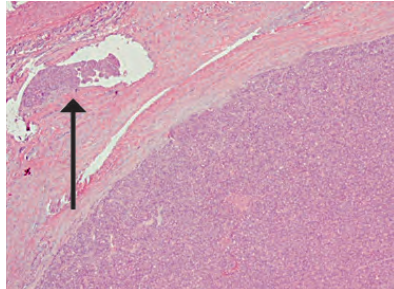
Follikulaarisen karsinooman kasvutapa on nimensä mukaisesti follikkelirakenteita muodostava ja sen diagnostinen kriteeri on papillaaristen tumapiirteiden

puuttuminen. Follikulaarisen adenooman ja karsinooman välinen erotusdiagnoosi perustuu karsinooman todettavan kasvuun joko verisuoniin tai kapselin läpi (kuva 2). Tämä kasvu voi olla vaikeasti osoitettavissa ja vaatii huolellista histopatologista tutkimusta kilpirauhaskasvaimen kapselin osalta. Minimaalisesti invasoiva follikulaarinen karsinooma on kapseloitunut ja siinä todetaan vain niukka invaasio. Laajalti invasoivassa karsinoomassa on runsas invaasio, joka ulottuu pitkälle emokasvaimesta.

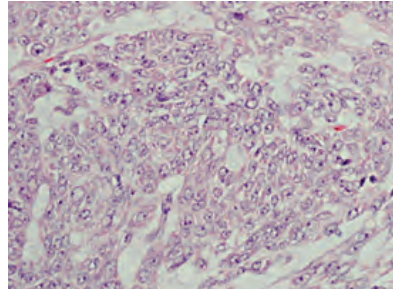
Harvinaisempia follikulaarisen karsinooman alamuotoja ovat oksyfiilinen muoto (kolmannes kaikista) sekä todella harvinainen kirkassoluinen muoto, joka on erotettava kilpirauhasessa olevista muiden pahanlaatuisten kasvainten etäpesäkkeistä.



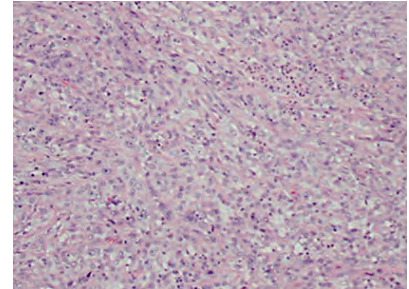
Kuva 1. Papillaarinen karsinooma (A), sen follikulaarinen muoto (B), diffuusi sklerosoiva muoto (C) ja tyypilliset vaaleat uurteiset tumat ja tumavakuolit (D, nuoli).



Kuva 2. Kapseloitunut follikulaarinen karsinooma, jonka kasvu verisuoneen on merkitty nuolella.



Kuva 3. Huonosti erilaistunut karsinooma.



Kuva 4. Erilaistumaton karsinooma.

Huonosti erilaistunut karsinooma sijoittuu hyvin erilaistuneen follikulaarisen tai papillaarisen karsinooman ja erilaistumattoman karsinoomaan välimaastoon. Sen ennuste on huonompi kuin korkealle erilaistuneiden karsinoomien ennuste.

Kasvutapa voi olla trabekulaarinen, insulaarinen tai kiinteä (kuva 3). MIB-1-värjäyksessä huonosti erilaistunut karsinooma sijoittuu hyvin erilaistuneen kilpirauhasen karsinooman matalan 10 prosentin uudiskasvun ja erilaistumattoman karsinooman korkean yli 30 prosentin uudiskasvun väliin.

Huonosti erilaistunut follikkeliepiteelistä lähtöisin oleva karsinooma on useammin follikulaarinen kuin papillaarinen. Follikulaarisista karsinoomista jopa 13 prosenttia edustaa tätä aggressiivisempaa muotoa, minkä takia kaikista follikulaarisista syövästä tehdään MIB-1-värjäys.

Erilaistumattomia (anaplastisia) karsinoomia on alle 5 prosenttia kilpirauhasen karsinoomista ja niitä löydetään useimmin yli 60-vuotiailta. Nopeakasvuinen kaulalla oleva kasvain aiheuttaa puristusoireita yli puolelle potilaista.

Histologisessa kuvassa sukkulamaiset solut esiintyvät vaihtelevina yhdistelminä pleomorfisten jätisolujen ja epiteloidisolujen kanssa (kuva 4). Mitooseja löytyy runsaasti ja nekrooseja usein. Sarkomatoottisen kasvutavan vuoksi kasvain voi muistuttaa fibrosarkoomaa, leiomyosarkoomaa tai pahanlaatuista fibroottista histiosytoomaa. Erilaistumattomat karsinoomat ovat säilyttäneet yleensä epiteliaalisen luonteensa ja

sytokeratiini on positiivinen, vaikka tyroglobuliini- ja TTF-1-värjäykset ovat negatiivisia. P53-värjäys on yleensä vahvasti positiivinen.

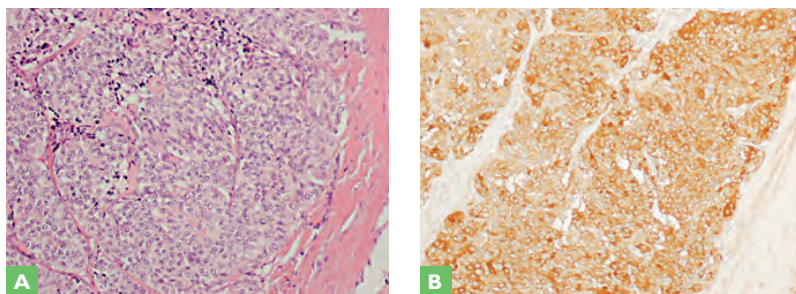
Medullaarisen karsinooman osuus on 5–10 prosenttia kilpirauhasen pahanlaatuisista kasvaimista. Kasvain todetaan keskimäärin 50-vuotiaana. Noin neljännes medullaarisista karsinoomista on periytyviä. MEN2B-oireyhtymään liittyvät kasvaimet todetaan useimmiten lapsena, MEN2A-kaasvaimet nuorena. Suvuittain esiintyvät kasvaimet ovat tyypillisesti molemminpuolisia ja monipesäkkeisiä.

Sidekudosseptat erottavat kasvainsolusaarekkeet toisistaan. Kasvutapa voi olla kiinteä, trabekulaarinen tai saarekkeinen (kuva 5). Morfologia voi olla moninainen ja muistuttaa muita kilpirauhasen kasvaimia. Mitooseja on niukasti eikä mukana ole nekrooseja, jos kasvain on korkealle erilaistunut. Kasvaimen strooma voi sisältää runsaasti sidekudosta ja siihen liittyy usein amyloidia, kuten kalsitoniinia tai sen esiasteita.

C-soluhyperplasia on periytyvän medullaarisen karsinooman esiaste, ja se esiintyy tässä yhteydessä solurykelminä. Reaktiivinen C-soluhyperplasia muodostuu yksittäisistä soluista ja vaatii useimmin immunohistokemiallisen osoituksen. Se voi myös liittyä sekundaariseen hyperparatyreoosiin tai löytyä follikulaarisen karsinooman ympäriltä.

Immunohistokemia

Immunohistokemialliset värjäykset ovat tärkeitä kilpirauhaskasvainten tyyppityksessä. Sytokeratiini (erityisesti



Kuva 5. Medullaarinen karsinoma (A) ja sen värjäytyminen kalsitoniniinilla (B).

matalan molekyylipainon) on positiivinen kaikissa edellä mainituissa kasvaimissa. Poikkeuksena on erilaistumaton karsinoma, jossa sytokeratiinia löytyy noin 80 prosentin kasvaimista. Papillaariset, follikulaariset ja huonosti erilaistuneet karsinomat ilmentävät tyreoglobuliinia ja TTF-1 (*thyroid transcription factor 1*) -antigeenia, mutta erilaistumaton karsinoma on niiden suhteen lähes aina negatiivinen. Sen sijaan medullaarisessa karsinoomassa löytyy TTF-1-positiivisuutta.

Medullaarinen karsinoma on lähes aina kalsitonini- ja CEA-positiivinen. Lisäksi siinä ilmentyy usein neuroendokriinisen erilaistumisen markkereita, kuten kromograniniini A ja synaptofysiini.

Proliferaatioantigeeni MIB-1 on tärkeä huonosti erilaistuneen kilpirauhaskarsinooman diagnostiikassa. Follikulaarisessa karsinoomassa on joskus tarpeen käyttää endoteelin merkkiaineita (esimerkiksi CD31), joiden avulla voidaan osoittaa kasvu suoniin.

Muut kasvaimet

Harvinaisempia kilpirauhaskarsinooman alatyyppejä ovat mukoepidermoidi karsinoma, epidermoidi ja musinoottinen karsinoma. Myös hematolymfaattisen sarjan kasvaimet sekä pehmytkudoskasvaimet voivat vaurioittaa kilpirauhasta.

Kirjallisuutta

Arola J, Kholova I, Timonen T, Krogerus L. Bethesda-järjestelmä kilpirauhasen cytologiassa. *Duodecim* 2010; 126: 2449–53.

Conran RM, Chung E, Dehner LP, Shimada H. *Thyroid gland. Teoksessa: Dehner LP, Stocker JT, Husain AN, toim. Stocker & Dehner's pediatric pathology. Philadelphia: Wolter Kluwer and Lippincott, Williams and Wilkins, 2011, s. 926–41.*

DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004, s. 50–123.*

Heikkilä A, Siironen P, Hagström J ym. Follicular thyroid neoplasm: clinicopathological features suggesting malignancy. *APMIS* 2010; 118: 846–54.

Siironen P, Hagström J, Mäenpää HO ym. Anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma: Therapeutic strategies and treatment outcome of 52 consecutive patients. *Oncology* 2010; 79: 400–8.

Keskustelu

Caj Haglund, HUS: Minua on aina ihmetyttänyt mikrokarsinooman termi. Kirurgin mielestä sentin kasvain on jo melko iso. Alkuperäisen määritelmän mukaan mikrokarsinooma on patologin löytämä alle sentin kasvain, mutta jos klinikko löytää samankokoisen kasvaimen tunnustelemalla, kyseessä olisi aggressiivisempi ja oikea karsinooma. Onko tällaiselle ajattelulle perusteita? Minkä takia alle sentin kasvaimet pitäisi jättää kevyemmälle hoidolle? Minun mielestäni millimetrirajan pitäisi olla huomattavan paljon pienempi.

Päivi Heikkilä, HUSLAB: Mietin itse samaa, ja asiaa on jonkin verran keskusteltu myös kirjallisuudessa.

Hanna Mäenpää, HUS: Monipesäkkeisyys ja millimetrirajat ovat vaikeita. Tällä hetkellä käytäntönä on, että ne kasvaimet huolestuttavat meitä, jotka ovat monipesäkkeisiä ja joiden suurin pesäke on 8 mm. Rajat ovat kuitenkin veteen piirrettyjä.

Matti Välimäki, HUS: Minä edustan vanhaa koulukuntaa, jossa kasvain hoidetaan kunnolla kasvaimen koosta riippumatta. Hoito ja seuranta vaikeutuvat aina, kun hoitoa kevennetään.

Johanna Arola, HUSLAB: Onko huonosti erilaistuneelle karsinoomalle joku oikea diagnoosikoodi? Syöpärekisterin tilastoissa huonosti erilaistuneet karsinoomat eivät näy tällä hetkellä ollenkaan. Niiden hoidot ja seurannat ovat myös erilaisia.

Päivi Heikkilä, HUSLAB: Kyllä WHO:n luokituksessa on diagnoosikoodi myös huonosti erilaistuneelle karsinoomalle. Tämä koodi kannattaa tuoda Syöpärekisterin tietoon ja käytäntöihin.

Heikki Joensuu, HUS: Esitit, että anaplastista karsinoomaa on naisilla 50 prosenttia enemmän kuin miehillä. Kyseessä on vanhojen ihmisten syöpä. Onko nämä luvut korjattu yleisen väestön mukaan, koska naiset elävät vanhemmiksi ja kuolema saattaa estää tuollaisen karsinooman kehittymisen?

Päivi Heikkilä, HUSLAB: Luulen, että lukuja ei ole korjattu tällä kertoimella.

Paula Kujala, FIMLAB: Onko olemassa mitään keinoa, jolla saisimme anaplastiset karsinoomat löydettyä siinä vaiheessa, kun ne ovat vielä hoidettavissa?

Caj Haglund, HUS: Ultraäänitutkimus on paljastanut viime vuosina muutamia anaplastisia karsinoomia, jotka ovat olleet hoidettavissa. Aikaisemminhan kukaan ei selvinnyt taudista.

Hanna Mäenpää, HUS: Joskus puhelin on anaplastisen karsinooman pelastava hoito. Näiden potilaiden läheteet eivät saa jäädä pöydälle kahdeksi päiväksi, koska silloin tilanne voi jo olla ohi. Anaplastisia karsinoomia pitäisi hoitaa niin kuin aggressiivisia lymfoomia ja soittaa välittömästi onkologille.



Professori
Matti Välimäki
HUS Endokrinologian klinikka

Kilpirauhassyövän molekulaariset merkkiaineet

Molekulaarisista merkkiaineista voi olla apua kilpirauhassyövän diagnostiikassa ja hoidon suunnittelussa. Nykyiset merkkiaineet keskittyvät pääosin RAS-BRAF-MAPK-signaalintireittiin (kuva 1), ja käytössä on kolme työvälinettä.

BRAF-mutaatiota ei esiinny hyvänlaatuisissa muutoksissa, mutta sitä esiintyy jopa 60 prosentissa papillaarisista kilpirauhassyövistä. Prosenttiluvut vaihtelevat eri puolilla maailmaa. *BRAF*-geenin mutaatio esiintyy myös 25 prosentissa anaplastisista karsinoomista. Toinen tutkimusmahdollisuus on mutaatiopaneeli, jossa selvitetään *BRAF*-, *RAS*-, *RET/PTC*- ja *PAX8/PPAR-gamma*-geenien mutaatioita. Kolmas menetelmä on viime syksynä julkaistu *Gene-expression classifier*, joka perustuu 142 geenin mRNA-tuoton arviointiin ja niistä tehtyihin johtopäätöksiin.

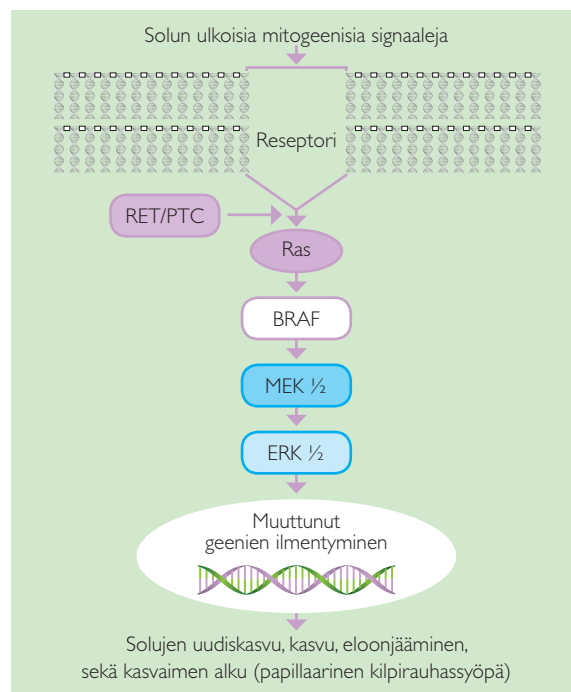
Kilpirauhassyövän diagnostiikka perustuu kyhmyjen tutkimiseen, ja noin 5–15 prosenttia kyhmyistä on pahanlaatuisia. Ohutneulanäytteen tarkkuus vaihtelee 60–85 prosentin välillä, ja 15–30 prosenttia näytteistä jää selvittämättä. Radiologin ja sytologin kokeneisuus vaikuttavat ohutneulanäytteen tarkkuuteen. Nykyisen luokituksen mukaan riittämätön näyte uusitaan ja pahanlaatuinen löydös leikataan. Edellä mainittuja tutkimuksia on testattu myös potilailla, joilla epäillään ohutneulanäytteen perusteella syöpää. Minusta nämä potilaat voidaan kuitenkin ohjata leikkaukseen ilman lisätutkimuksia.

Molekulaarisilla merkkiaineilla voi olla merkitystä erityisesti niissä löydöksissä, jotka jäävät epäselviksi. Tällaisia ovat esimerkiksi määrittämättömät atypiat, follikulaariset leesiot, follikulaariset kasvaimet ja niiden epäily. Hyvänlaatuisten ryhmään päätyy myös silloin tällöin syöpää.

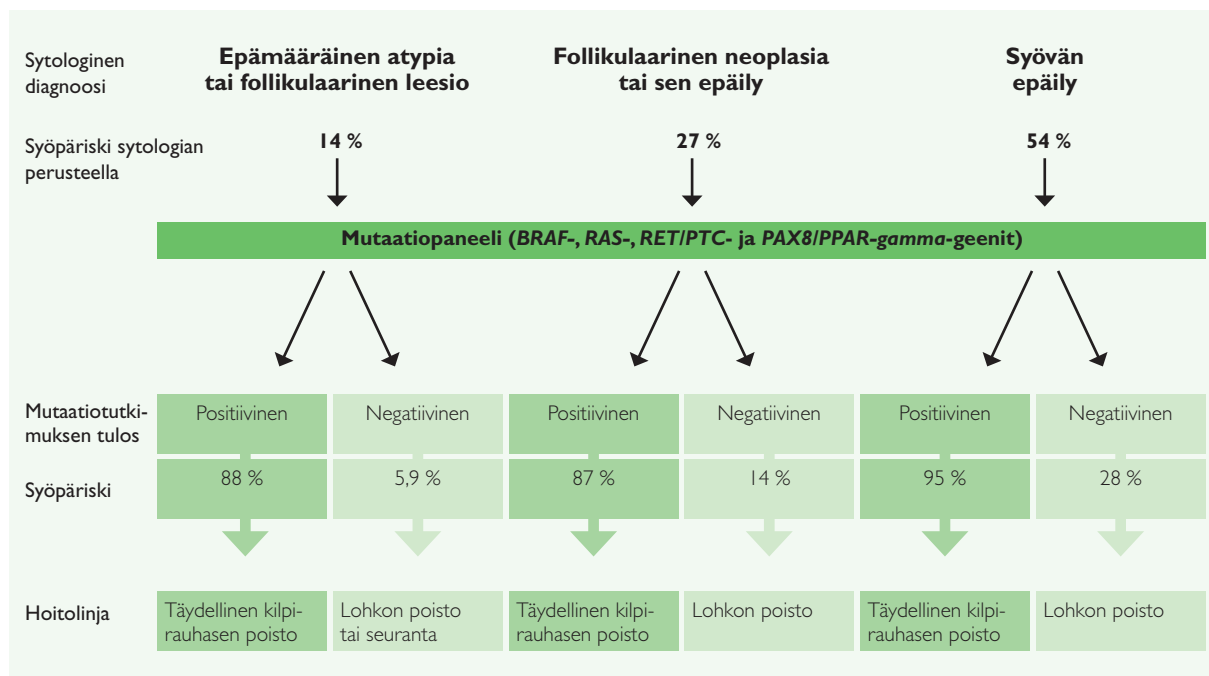
Jopa 30 prosentista epämääräisiä löydöksiä löytyy syöpää, kun ne leikataan. Molekulaaristen merkki-

Ydinasiat

- Molekulaarisista merkkiaineista saattaa olla apua kilpirauhassyövän diagnostiikkaan ja hoidon suunnitteluun.
- Tällä hetkellä käytössä on kolme työvälinettä: *BRAF*-mutaatio, mutaatiopaneeli ja *Gene-expression classifier*.
- Menetelmät ovat lupaavia, mutta tarvitaan vielä lisää kehitystyötä ennen kuin ne sopivat rutiinikäyttöön.



Kuva 1. RAS-BRAF-MAPK-signaalintireitti.



Kuva 2. Kooste mutaatiopaneelitutkimuksen tuloksista (Nikiforov ym. 2011).

aineiden avulla voidaan välttää osa leikkauksista, jos potilaiden ohutneulanäytteet tutkitaan niiden avulla ennen leikkausta. Jos merkkiaineet viittaavat ennen leikkausta syöpään, potilaalle tehdään todennäköisesti suoraan lähes täydellinen kilpirauhasen poistoleikkaus ilman nykykäytännön mukaista kaksivaiheista leikkausta (lohko kerrallaan). Käytäntö saattaisi vähentää myös komplikaatioita.

BRAF-mutaatio

BRAF-mutaatio on eniten tutkittu kilpirauhasen syövän molekulaarinen merkkiaine. Siitä on julkaistu 32 tutkimuksen meta-analyysi, jossa oli mukana yhteensä yli 6 000 potilasta. Tämän meta-analyysin perusteella BRAF-mutaatio liittyy imusolmukkeissa oleviin etäpesäkkeisiin, TNM-luokkaan, miessukupuoleen, monipesäkkeisyyteen, kasvaimen kokoon, kapselin puuttumiseen sekä klassiseen papillaariseen tautiin ja sen korkeasoluvarianttiin. Nämä ovat tekijöitä, joita pidetään epäedullisina ainakin sairauden uusiutumisen kannalta. Meta-analyysissä mutaatio ei liittynyt verisuoni-invaasioon, mikä on linjassa vastikään julkaistun tutkimuksen kanssa, jonka mukaan etäpesäkkeisen taudin BRAF-mutaatio on harvinaisempi kuin verrokeilla. Missään tutkimuksessa BRAF-mutaatiota ei ole liitetty kuolleisuuteen.

Meta-analyysi kiinnitti huomiota siihen, että vain kaksi tehdyistä tutkimuksista oli prospektiivisia ja vain kahdessa tutkimuksessa oli tehty rutiinisti sentraalinen imusolmukedisektio, jonka avulla oli selvitetty imusolmukkeissa todella olevien etäpesäkkeiden määrä.

On ehdotettu, että mahdollinen BRAF-mutaatio pitää selvittää ohutneulanäytteestä jo ennen leikkausta. Jos potilaalla on BRAF-geenin mutaatio, hänelle pitää tehdä sentraalinen imusolmukedisektio tai antaa radiojodihoito muista tekijöistä riippumatta. Minun mielestäni nämä ehdotukset ovat vielä ennenaikaisia, koska aiheesta ei ole tehty prospektiivisia kontrolloituja tutkimuksia.

Tuoreessa italialaisessa tutkimuksessa oli mukana vajaat 2 000 potilasta, joilta löytyneet kyhmyt tutkittiin ohutneulanäytteen lisäksi myös BRAF-testillä. Näistä 115 potilaalta löytyi BRAF-mutaatio ja syöpä, ja vain 80 löytyi sytologian perusteella. Loput 35 syöpää löytyivät pelkän BRAF-testin avulla potilailta, joiden näytteissä oli nähty atypiaa, follikulaarista neoplasiaa tai hyvinlaatuisia löydöksiä tai joiden näytteet olivat olleet riittämättömiä.

Mutaatiopaneeli

Nikiforovin työryhmä on kehittänyt mutaatiopaneelin, joka perustuu noin 1 000 ohutneulanäytteen aineistoon. Perusajatuksena on, että jos potilaalla on BRAF-mutaatio, hänellä on varmasti syöpä. RAS-mutaatio viittaa syöpään 85 prosentilla potilaista ja PAX8/PPAR-gamma-positiivisuus 100 prosentilla.

Tutkimuksen kaikkien potilaiden syövät on varmennettu leikkauksella, ja kuvassa 2 on kooste tutkimuksen tuloksista. Esimerkiksi epämääräiseksi atypiaksi tai follikulaariseksi leesioksi luokitelluista näytteistä lopulta 14 prosentista löytyi syöpää. Syöpää löytyi 88 prosentilta niistä potilaista, joiden mutaatiopaneeli oli positiivinen,

ja heille tehtiin täydellinen kilpirauhasen poistoleikkaus. Syöpää löytyi kuitenkin myös 6 prosentilta niistä potilaista, joiden mutaatiopaneeli oli negatiivinen. Tutkijat pitivät tätä lukua niin pienenä, että heidän mukaansa näiden potilaiden hoidoksi riittää seuranta.

Tutkimuksessa löydettiin syöpä 27 prosentilta niistä potilaista, joille oli diagnosoitu ohutneulanäytteen perusteella follikulaarinen neoplasia tai sen epäily. Jos mutaatiopaneeli oli positiivinen, 87 prosentilla näistä potilaista oli syöpä ja hoitona kilpirauhasen täydellinen poisto. Jos mutaatioanalyysi oli negatiivinen, hoidoksi ehdotettiin lohkon poistoa.

Lopulta syöpä löytyi joka toiselta niistä potilaista, joilta epäiltiin syöpää. Jos mutaatiopaneeli oli positiivinen, 95 prosentilta potilaista löytyi syöpä ja heille tehtiin kilpirauhasen täydellinen poistoleikkaus. Jos mutaatioanalyysi oli negatiivinen, silti 28 prosentilta löytyi syöpä. Heitä hoidettiin lohkon poistolla.

Ongelmana on, että RAS-mutaatio esiintyy jopa 40 prosentissa follikulaarisista adenoomista, joista löytyy myös PAX8-PPAR-gamma-mutaatioita. Joidenkin väitteiden mukaan nämä adenoomat olisivat syövän esiasteita, jolloin niiden leikkaus olisi perusteltu.

Gene-expression classifier

Syksyllä 2012 esitellyssä *Gene-expression classifier* -testissä tutkitaan 142 tai 167 geenin ilmentyminen, ja niiden perusteella ohjelma mallintaa tuloksen joko epäilyttäväksi tai hyvänlaatuiseksi. Tutkimuksessa 265 potilaan sytologinen löydös oli epämääräinen ja heidät leikattiin. Potilailta löytyi 85 syöpää, joista 78 oli määritelty GEC-testin mukaan epäilyttäväksi. Testin herkkyydeksi saatiin 92 prosenttia, mutta spesifisyys jäi 52 prosenttiin.

Tutkimuksessa leikattiin 180 lopulta hyvänlaatuisiksi osoittautunutta kyhmyä, joista mallinnus antoi epäilyttävän tuloksen noin 90 potilaalle. Aika moni potilas leikattiin siis myös mallinnuksen jälkeen turhaan. Negatiivinen ennusarvo oli atypiaryhmässä 95 prosenttia, follikulaarisessa neoplasiassa 94 prosenttia ja syöpäepäilyjen ryhmässä vain 85.

Molekulaaristen merkkiaineiden merkitys

Yhdysvalloissa leikataan joka vuosi noin 75 000 kilpirauhaskyhmyä epämääräisen sytologian vuoksi. Tällaisten molekyyliherkkiaineiden avulla leikkausten määrää voisi vähentää ehkä kolmanneksen. Mutaatiopaneeli ja *Gene-expression classifier* on molemmat osoitettu kustannusvaikuttaviksi. Viimeisimmän ehdotuksen mukaan potilaalle pitäisi tehdä sytologian lisäksi nämä

molemmat tutkimukset, mutta siitä ei ole vielä tehty kustannusvaikuttavuusanalyysia.

Huslabissa BRAF-analyysi maksaa 290 euroa, mutta nämä muut tutkimukset eivät ole vielä Suomessa saatavilla. Yhdysvalloissa mutaatiopaneeli maksaa 650 dollaria ja GEC-testi 3 200 dollaria.

Molekulaariset merkkiaineet ovat tulleet kilpirauhassyövän diagnostiikkaan ensiksi kehittyäkseen ja myöhemmin myös jäädäkseen. Kehitystyötä tarvitaan kuitenkin lisää.

Kirjallisuutta

Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW ym. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012; 367: 705–15.

Jameson JL. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. *N Engl J Med* 2012; 367: 765–7.

Li C, Lee K, Schneider E, Zeiger M. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4559–70.

Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP ym. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: A prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3390–7.

Rossi M, Buratto M, Bruni S ym. Role of ultrasonographic/clinical profile, cytology, and BRAF V600E mutation evaluation in thyroid nodule screening for malignancy: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2354–61.

Sancisi V, Nicoli D, Ragazzi M ym. BRAFV600E mutation does not mean distant metastasis in thyroid papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): E1745–9.

Keskustelu

Johanna Paronen, HUS: Onko kukaan tutkinut mikrokarsinoomien BRAF-mutaatioita? Mistä tietää, mikä mikrokarsinooma on ärhäkempi ja lähettää etäpesäkkeitä imusolmukkeisiin? Mistä tietää, mitä pitää hoitaa ja mitä ei?

Matti Välimäki, HUS: Sitä tutkittiin nimenomaan tässä italialaisessa tutkimuksessa, jossa oli 1 800 potilasta ja 2 400 kyhmyä. Kaikista yli 4 mm:n kyhmyistä otettiin koepala, ja mikrokarsinoomista löytyi enemmän BRAF-mutaatiota kuin isommista kasvaimista. Noin 10 prosentista löytyi imusolmuke-etäpesäkkeitä ja noin 10 prosentista monipesäkkeisyyttä.

Camilla Schalin-Jäntti, HUS: On hienoa saada uusia työkaluja, vaikka ne ovat olleet jonkinlainen pettymys. Ongelmana ovat nimenomaan follikulaariset kasvaimet, joissa tämä paneeli valitettavasti toimii huonosti.

Matti Välimäki, HUS: Siitä on kuitenkin apua, jos sytologi antaa ohutneulanäytteen perusteella lausunnon hyvänlaatuisesta kasvaimesta ja BRAF on positiivinen. Välillä on niin epämääräisiä sytologisia lausuntoja, että niihin ottaa mielellään lisäksi jonkin varmentavan testin.

Johanna Arola, HUSLAB: Yhdysvalloissa on käytössä laajalti tällaiset ThinPrep-systeemit, jolloin sytologisesta näytteestä tulee automaattisesti erillinen näyte ja näytettä jää myös talteen. Meidän ongelmahan on, että tuhlaamme usein kaikki vähänkin niukat näytteet kokonaan morfologiaan. Tämä tulevaisuuden visio vaatii meiltä muitakin valmisteluja kuin pelkän testin pystyttämisen.

Seija Grénman, TYKS: Kauneus on aina katsojan silmissä, jos mietimme diagnostiikkaa, joka perustuu ultraäänitutkimukseen, sytologiseen tutkimukseen tai patologiaan ilman merkkiaineita. Diagnostiikkaa on mahdollista parantaa harjaannuksen ja keskittämisen avulla. On kuitenkin niin, että näillä molekulaarisilla merkkiaineilla pystyttäisiin havaitsemaan tiettyjä asioita objektiivisemmin.

Pirkko Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: Miten moneen keskuksen keskittäisit nämä tutkimukset ja mikä olisi laatukontrolli? Olin eilen tilaisuudessa, jossa tehtiin adenokarsinooman eurooppalaista laatukontrollia ja patologeilta kysyttiin, miten paljon näytteessä oli pahanlaatuisia soluja. Vastaukset vaihtelivat 20 ja 100 prosentin välillä.

Matti Välimäki, HUS: Tutkimusten mukaan Bethesda-luokittelun mukaisia hyvän- ja pahanlaatuisuuden välimaastoon sijoittuvia löydöksiä on 15–30 prosenttia.

Keskittäminen yhteen yliopistosairaalaan ei onnistu Suomessa. Jokaisessa yliopistosairaalapiirissä pitää olla yksi kilpirauhassytologiaan ja -patologiaan erikoistunut ihminen, joka turvautuu lisäkeinoihin, jos näyte on vaikea ja omat silmät eivät riitä.

Sessio II Kilpirauhassyövän leikkaushoito



*Puheenjohtajana
professori Caj Haglund*

Tarvitaanko imusolmukkeiden poistoleikkausta?28

Erikoislääkäri Ilkka Heiskanen, HUS Vatsaelinkirurgian klinikka

Mikrokarsinooma: pahan alku vai harmiton havainto?32

Dosentti Pasi Salmela, OYS Sisätautien ja keuhkosairauksien vastuualue



Erikoislääkäri
Ilkka Heiskanen
HUS Vatsaelinkirurgian klinikka

Tarvitaanko imusolmukkeiden poistoleikkausta?

Suomessa todetaan joka vuosi noin 400 kilpirauhassyöpää, ja sen ilmaantuvuus on noussut prosentin vuodessa koko 2000-luvun alun ajan. Yhdysvalloissa kilpirauhassyövän ilmaantuvuus on kaksinkertaistunut vuosina 1997–2007. Yli puolet ilmaantuvuuden kasvusta johtuu papillaarisesta mikrokarsinoomasta.

Kilpirauhassyöpä jaetaan anaplastisiin, medullaarisiin, follikulaarisiin ja papillaarisiin karsinoomiin (taulukko 1). Kahta viimeksi mainittua kutsutaan myös erilaistuneiksi karsinoomiksi (DTC, *differentiated thyroid cancer*).

Hyksissä käytetään *American Head and Neck Society*n ja *American Academy of Otolaryngology*n jaotteluun pohjautuva kauladissektioluokitusta, joka on päivitetty kilpirauhaskirurgiaan *American Thyroid Association*in mukaisesti. Kilpirauhassyövässä kaulan imusolmukealueet jaetaan sentraaliseen (VI) ja lateraaliseen, joka jaetaan edelleen viiteen alueeseen (I–V).

Kilpirauhassyövän imusolmukkeessa oleva etäpesäke leviää lähes poikkeuksetta ensin sentraaliselle alueelle (VI), jonka rajana on ylhäällä kieliluu, sivuilla kaulavaltimot ja alhaalla *vena innominata*. Tämän alueen leikkauksessa poistetaan pretrakeaaliset, paratrakeaaliset, prekrikoidaaliset ja perithyroidaaliset imusolmukkeet sekä äänihuulta hermottavan hermon (*nervus recurrens*) viereinen imukudos (kuva 1).

Terapeuttinen imusolmukkeiden poisto

Kilpirauhasen poiston liitetään rauhasalueen imusolmukkeiden poisto, jos leikkausta edeltävissä tutkimuksissa todetaan palpoiden, kuvantamistutkimusten tai neulanäytteiden avulla patologisia rauhasia tai toimenpiteen aikana todetaan suurentuneita imusolmukkeita.

Ydinasiat

- Kilpirauhasen poistoleikkauksen yhteydessä poistetaan myös imusolmukkeet, jos preoperatiivisissa tutkimuksissa on todettu patologisia imusolmukkeita.
- Medullaarisessa ja papillaarisessa kilpirauhassyövässä myös profylaktinen sentraalinen imusolmukkeiden poisto on aiheellinen. Profylaktista lateraalista imusolmukkeiden poistoa ei tehdä.
- Leikkauksen jälkeen todettujen etäpesäkkeiden yhteydessä harkitaan modifioitua lateraalista imusolmukkeiden poistoa yksittäisten etäpesäkkeiden poistamisen sijasta.

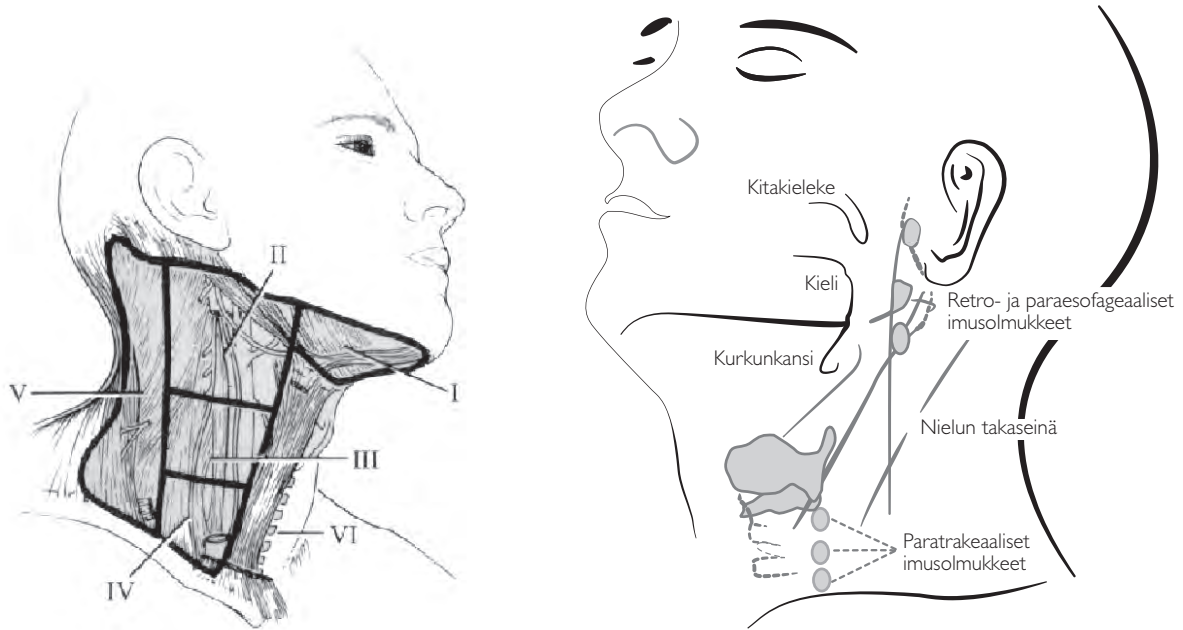
Tällainen leikkaus on terapeuttinen. Tilanteen mukaisesti tyhjennetään sentraalinen alue (VI) ja tarvittaessa toinen tai molemmat lateraaliset alueet (II–V).

Ennaltaehkäisevä imusolmukkeiden poisto

Ennaltaehkäisevässä leikkauksessa poistetaan imusolmukealue, jossa ei ole poikkeavia rauhasia. Taudin toteamishetkellä imusolmukkeissa olevan etäpesäkkeen todennäköisyys on papillaarisessa syövässä 20–80 prosenttia, follikulaarisessa syövässä alle 2 prosenttia ja medullaarisessa kilpirauhassyövässä yli 50 prosenttia. Anaplastisessa kilpirauhassyövässä radikaalileikkaus tai imusolmukkeiden poistoleikkaus on harvoin mahdollinen. Tällöin leikkauksella pyritään poistamaan kasvainmassaa niin, että elintärkeät toiminnot eivät vaarannu.

Taulukko 1. Kilpirauhassyövän eri muotojen jakauma ja sairastuneiden elossaoloaika.

Syöpätyyppi	Jakauma (%)	Keski-ikä (vuosia)	Potilaista elossa viiden vuoden kuluttua (%)
Papillaarinen	85–90	30–50	97
Follikulaarinen	5–10	40–60	97
Medullaarinen	2	40–60 tai 30–50	75–80
Anaplastinen	1	60–80	3–14

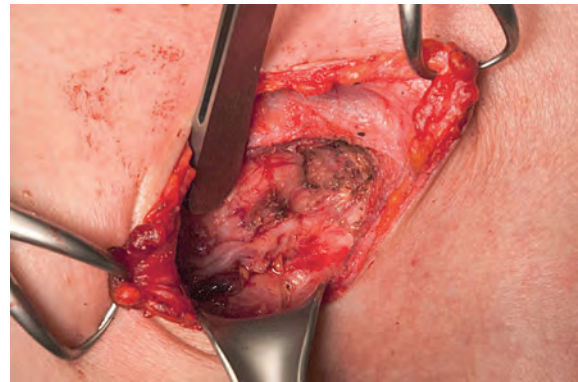


Kuva 1. Kaulan imusolmukealueiden jakaminen sentraaliseen (VI) ja lateraaliseen alueeseen, joka jaetaan edelleen viiteen alueeseen (I–V).

Medullaarisessa kilpirauhassyövässä ennaltaehkäisevä sentraalinen imusolmukkeiden poisto (alue VI) liitetään kilpirauhasen poistoleikkaukseen. Jos sentraalisella alueella on patologisia imusolmukkeita, kilpirauhasen poistoleikkauksen lisäksi tehdään sentraalinen imusolmukkeiden poisto (kuva 2) ja saman puolen lateraalinen imusolmukkeiden poisto (alueet IIa, III, IV ja V). Jos kaulalla on lateraalisesti imusolmukkeita, potilaalle tehdään molemminpuolinen imusolmukkeiden poisto. Levinneessä tai ympäröiviin kudoksiin infiltroivassa syövässä imusolmukkeiden poistaminen ei ole enää aiheellista.

Papillaarisista kilpirauhassyövistä (PTC) 20–30 prosenttia on monipesäkkeisiä, 2–14 prosenttia on kasvanut verisuoniin ja 11–80 prosentissa on etäpesäke imusolmukkeissa. Papillaarisista mikrokarsinoomista (PTMC, koko alle 10 mm) 12–64 prosentissa on etäpesäkkeitä imusolmukkeissa.

Imusolmukkeissa olevien etäpesäkkeiden riski on suurentunut, jos kasvain on papillaarinen tai sillä on jokin etäpesäke, potilas on alle 15-vuotias tai yli 45-vuotias, kasvain on iso tai se kasvaa kilpirauhaskapselin läpi tai verisuoniin tai tyreoglobuliini on kohonnut. Vaikka pienen riskin papillaarisen syövän imusolmukkeissa olevat



Kuva 2. Sentraalinen (LVI) imusolmukkeiden poisto vasemmalla, recurrens-hermo haavan pohjalla.

Taulukko 2. Ennaltaehkäisevän sentraalisen imusolmukkeiden poistoleikkauksen hyödyt ja haitat papillaarisessa kilpirauhaskarsinoomassa.

Edut	Haitat
Levinneisyysarvio paranee	Hypoparatyreoosi
Luokitusmuutos NO–NI	Hermon vaurioituminen
Etäpesäke heikentää ennustetta	Edellyttää kokemusta
Tyreoglobuliini laskee	
Vältetään uusintaleikkaukset	
Uusiutumattomuus ja kuolleisuus vähenevät	

etäpesäkkeet eivät vaikuta ennusteeseen, riskiryhmiin kuuluvien potilaiden elinaikaennuste on merkittävästi heikempi. Myös paikallisia uusiutumia ilmaantuu enemmän, jos imusolmukkeista löytyy etäpesäkkeitä.

Ennaltaehkäisevän imusolmukkeiden poiston hyödyistä papillaarisessa kilpirauhassyövässä ei ole kiistatonta osoitusta. Prospektiivisia satunnaistettuja tutkimuksia ennaltaehkäisevästä sentraalisesta lymfadenektomiasta ei ole eikä sillä ole todettu olevan vaikutusta uusiutumisiin tai elossaoloaikaan. Tällaisten tutkimusten tekeminen ei ole kovin helppoa.

Kansainvälisistä yhdistyksistä vain Japanin endokriinisen kirurgian yhdistys suosittelee rutiinimaista sentraalista imusolmukkeiden poistoa papillaarisen kilpirauhas-syövän hoitona. *American Thyroid Association*, *British Thyroid Association* ja *National Comprehensive Cancer Network* suosittelevat imusolmukkeiden poistamista vain riskiryhmiin kuuluvilta potilailta. *American Association of Clinical Endocrinology* ei suosittele lainkaan imusolmukkeiden poistamista.

Imusolmukkeiden poistaminen kilpirauhasen poistoleikkauksessa

Usean keskuksen käytännön mukaan kilpirauhasen poistoleikkaukseen liitetään rutiinisti sentraalinen imusolmukkeiden poisto. Lateraalinen imusolmukkeiden poisto tehdään vain, jos preoperatiivisessa ultraäänitutkimuksessa on patologisia rauhasia. Näissä keskuksissa hypoparatyreoosin ja äänihuulihermovaurion riski on ollut 1–2 prosenttia.

Imusolmukkeiden poistamisen tarvetta arvioitaessa on muistettava, että julkaisut tulevat keskuksista, joissa leikkausmäärät ovat suuria ja komplikaatiot harvinaisia.

Kirjallisuutta

Carling T, Long WD, Udelsman R. Controversy surrounding the role for the routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 30–34.

Cartey SE, Cooper DS, Doherty GM ym. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1153–8.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR ym. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1187–214.

Dralle H, Machens A. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract & Res Clin Endocrin & Metab* 2008; 22(6): 971–87.

Hartl DM, Travaglini JP. Central compartment neck dissection for thyroid cancer: a surgical technique. *World J Surg* 2011; 35: 1553–9.

Mazeh H, Chen H. Advances in surgical therapy for thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 581–8.

Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19(7): 683–9.

Mulla M, Schulte KM. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. *Clin Endocrin* 2012; 76: 131–6.

Mulla MG, Knoefel WT, Gilbert J ym. Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the lateral compartment. *Clin Endocrin* 2012; 77: 126–31.

Pacini F, Castagna MG, Cipri C ym. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol* 2010; 22: 475–85.

Stack BC, Ferris RL, Goldenberg D ym. American thyroid association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22(5): 501–8.

Yu XM, Wan Y, Sippel RS ym. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? *Ann Surg* 2011; 254: 653–60.

Keskustelu

Camilla Schalin-Jäntti, HUS: Maailmalla onkologit puhuvat melko paljon kauladisektion puolesta, joten on hyvä, että kirurgit kertovat myös mahdollisista riskeistä. Syksyllä ETAn kokouksessa Pisassa saksalainen kirurgi Dralle puhui kriittisesti siitä, pitäisikö nyt ryhtyä rutini- nisti dissekoimaan kauloja. Hän ajatteli nimenomaan näitä riskitekijöitä.

Ilkka Heiskanen, HUS: Asiaan on vaikea ottaa kantaa. Voi miettiä, miksi teemme laajemman toimenpiteen ja aiheutamme potilaalle hyperparatyreoosin riskin, jos emme pysty vaikuttamaan eloonjäämiseen tai uusiutumisiin.

Camilla Schalin-Jäntti, HUS: Onko sinulla mielenpidettä siihen, pitäisikö potilaille tehdä dissektio vai antaa heille radiojodia?

Ilkka Heiskanen, HUS: Se riippuu siitä, kuka disektion tekee.

Matti Välimäki, HUS: Näytit, että Mayo-klinikan aineistossa 5 prosentille tulee etäpesäkkeitä imusolmukkeisiin. Missä ajassa ne tulivat? Mayo-klinikan 20 vuoden seurannassa ilman dissektiota etäpesäkkeitä oli tullut noin 17 prosentille ja Hanna Pelttarin aineistossa pitkässä seurannassa noin 10 prosentille. Eli siitä ei ole ollut mitään hyötyä.

Ilkka Heiskanen, HUS: En muista lukuja ulkoa, joten en osaa vastata tuohon.

Johanna Paronen, HUS: Minusta tämä on nyt juuri oikea foorumi keskustella siitä, mitä pitää tehdä. Kysymys on periaatteellinen.

Kyse on siitä, että potilaalle ei saa aiheuttaa turhaa haittaa, kun hänen ennusteensa on muutenkin hyvä. Meillä on Helsingissä parhaat mahdolliset kirurgit, mutta silti voi sattua komplikaatioita. Vastaavasti yhden radiojodihoidon haitta potilaalle on aika pieni.

Meidän pitää miettiä myös hoidollisia kokonaiskustannuksia ja seurantaa. Joutuvatko potilaat käymään jatkuvasti ultraäänitutkimuksissa? Syntyykö heille esimerkiksi hypoparatyreoosia?

Meidän kannattaa nyt miettiä konsensusta. Mitkä ovat radiojodihoidon käyttöaiheet? Se voi johtaa toisiin asioihin, jolloin kirurgi joutuu tekemään enemmän töitä, komplikaatiot voivat lisääntyä ja seuranta vaikeutua.

Ilkka Heiskanen, HUS: Tietenkin päätös on aina yksilöllinen, varsinkin jos kyse on mikrokarsinoomasta.

Pasi Salmela, OYS: Kysymys on hyvin laaja, koska siihen nivoutuu juuri se, annetaanko kaikille potilaille radiojodia vai poistetaanko imusolmukkeet ensin ja sen jälkeen annetaan radiojodia.

Jukka Sirén, HUS: Miten paljon imusolmukedisektion tekeminen vie lisää aikaa? Entä miten potilas toipuu imusolmukedisektiosta, aiheuttaako se hänelle hankaluuksia?

Ilkka Heiskanen, HUS: Jos jääleikettä ajatellaan, imusolmukedisektiosta ei tule merkittävää lisää aikaa. Jos sitä tulee, se on korkeintaan noin 30 minuuttia. Toki se aiheuttaa kustannuksia. Toimenpide ei vaikuta toipumiseen mitenkään, jos siihen ei liity erityisiä komplikaatioita.

Petri Koivunen, OYS: Tätä sentraalista kauladisektiota ei ole oikeastaan perusteltu sillä, että se pidentää elinaikaa, vaan sillä, että se ehkäisee uusiutumia.

Toisena perusteena on ollut se, joutuuko potilas uuteen leikkaukseen eli sentraaliseen kauladisektiioon, koska imusolmukeissa on kuitenkin etäpesäke – vai tehdäänkö kauladisektio heti saman tien osaavissa käsissä suhteellisen vähäisillä lisäkustannuksilla. Tämän takia sentraalista kauladisektiota kannattaa harkita ainakin, jos potilas kuuluu korkean riskin ryhmään tai hänellä on suuri kasvain.

Pääsääntöisesti käsityksenä on, että kaulalla olevat uusiutumien etäpesäkkeet kannattaa leikata pois eikä hoitaa radiojodilla. Joskus tietysti on potilaita, joille tulee useita etäpesäkkeitä tai ne ovat hankalissa paikoissa. Mutta yleislinjauksena on, että leikkaus on ensisijainen hoito ja sen jälkeen radiojodihoito.



*Dosentti
Pasi Salmela
OYS Sisätautien ja
keuhkosairauksien vastuualue*

Mikrokarsinooma: pahan alku vai harmiton havainto?

Kilpirauhassyövän ilmaantuvuuden kasvun taustalla on erityisesti pienten, 1–2 cm:n kokoisten kasvaimien määrän lisääntyminen. Pienten kasvaimien ilmaantuvuuden kasvu näyttää liittyvän kilpirauhasen ultraäänitutkimuksien yleistymiseen.

Kilpirauhasen mikrokarsinooma voi olla sattumalöydös, kun potilaalle on tehty kilpirauhasen leikkaus jonkin muun kuin syöpäepäilyn takia. Useimmiten kasvaindiagnoosi tehdään ohutneulanäytteestä, joka on otettu kilpirauhasen kyhmystä ultraäänitutkimuksen yhteydessä. Pieniä kyhmyjä on jopa 50 prosentilla aikuisista.

Euroopan ja Amerikan kilpirauhasyhdistykset suosittelevat, että ohutneulanäyte otettaisiin kaikista yli 10 mm:n kokoisista kyhmyistä. Myös tätä pienemmistä kyhmyistä on syytä ottaa näyte, jos niissä on epäilyttäviä piirteitä. Tällaisia epäilyttäviä piirteitä ovat muun muassa kyhmyjen epäselvästi rajautuva ulkoreuna ja kyhmyjen kalkkeutumat.

Ruumiinavaustutkimuksissa mikrokarsinooman yleisyys on noin 10 prosenttia (2–36 prosenttia). Esiintyvyys on hieman suurempaa iäkkäämmillä kuin nuorilla. Sattumalta löydettyjä mikrokarsinoomia todetaan 9 prosentilta (1–22 prosentilta) niistä potilaista, jotka ovat tulleet leikkaukseen monikyhmystruuman takia.

Kilpirauhasen mikrokarsinooma voi olla histologiselta tyypiltään erilaistunut papillaarinen tai follikulaarinen karsinooma. Myös medullaarisia kilpirauhasen mikrokarsinoomia todetaan yhä enemmän.

Nykyisin kilpirauhasen mikrokarsinoomalla tarkoitetaan pääsääntöisesti mikropapillaarista kilpirauhasen karsinoomaa (mPTC). Tyypillisesti kyseessä on 5–10 mm:n kokoinen kasvain, joka on kapseliton ja usein sklerootinen pesäke, joka infiltroi kapselin sisäpuolella olevaa

Ydinasiat

- Kilpirauhasen mikrokarsinoomalla tarkoitetaan pääsääntöisesti mikropapillaarista kilpirauhasen karsinoomaa (mPTC). Tyypillisesti kyseessä on 5–10 mm:n kokoinen kasvain.
- Paikallisia imusolmukkeissa olevia etäpesäkkeitä ja muita etäpesäkkeitä todetaan mikrokarsinoomissa harvemmin kuin tavanomaisissa isommissa papillaarisissa karsinoomissa.
- Primaarihoitona on täydellinen kilpirauhasen poistoleikkaus. Sen jälkeen noin kolme prosenttia kasvaimista uusiutuu. Kuolleisuus on hyvin vähäistä.
- Mikrokarsinooma on yleensä varsin harmiton pahan alku.

kilpirauhaskudosta. pTNM-luokituksessa kasvain voi olla pT1a (kasvain korkeintaan 10 mm ja kilpirauhasen sisällä) tai pT3 (kasvain korkeintaan 10 mm ja minimaalinen infiltraatio lihakseen tai kilpirauhasen ulkopuoliseen pehmytkudokseen). Geenimutaatioiden osalta mikrokarsinooma ei eroa tavanomaisesta papillaarisesta karsinoomasta.

Ennuste ja uusiutuminen

Mikrokarsinooman ennuste on yleensä erittäin hyvä, mutta paikallisia uusiutumia, imusolmukkeissa olevia etäpesäkkeitä ja muita etäpesäkkeitä voi esiintyä. Toteamishetkellä paikallisia imusolmukepesäkkeitä on löydetty 8–43 prosentilta potilaista. Mikrokarsinooma voi olla multisentrinen (5–40 prosenttia) ja kasvaa kilpirauhasen ympäristöön (1–21 prosentissa). Etäpesäkkeitä on toteamishetkellä ani harvoin (0–3 prosentissa).

Paikallisia imusolmukkeissa olevia etäpesäkkeitä ja muita etäpesäkkeitä todetaan harvemmin kuin tavanomaisessa yli 10 mm:n kokoisessa papillaarisessa karsinoomassa.

Primaarihoidon jälkeen kasvain uusiutuu kolmella prosentilla (1,5–7,3 prosentilla) potilaista ja uusiutuminen on yleisempää imusolmukkeisiin kuin kasvainpesään. Kasvainkuolleisuus on hyvin vähäistä (0,2 prosenttia). Eri aineistoissa keskeisiä ennusteellisia tekijöitä erityisesti uusiutumisen osalta ovat kasvaimen monipesäkkeisyys, imusolmukkeissa olevat etäpesäkkeet, kasvaimen leviäminen kilpirauhasen ulkopuolelle, miessukupuoli ja yli 45 vuoden ikä.

Monipesäkkeisyyden osalta ei ole tarkkaa kynnysarvoa siitä, minkä asteinen ja laajuinen monipesäkkeisyys on merkittävä. Useissa suosituksissa monipesäkkeisen kasvainkudoksen alle 10 mm:n yhteismäärää pidetään ennusteellisesti ongelmattomana. Eräissä tuoreissa aineistoissa uusiutumisen vaaraa on suurentanut se, jos monipesäkkeisten kasvaimien yhteismäärä on ollut suurempi kuin 20 mm. Joissain tutkimuksissa täydellistä kilpirauhasen poistoa pienempi kirurginen hoito on lisännyt uusiutumisen vaaraa.

Ennusteellisenä yhteenvetoa voidaan todeta, että yhden pesäkkeen pT1a-luokan mikrokarsinooman ennuste on erinomainen. Eurooppalainen suositus sijoittaa nämä potilaat erittäin vähäisen vaaran luokkaan.

Hoito ja seuranta

Mikrokarsinooman ensisijainen hoito on täydellinen kilpirauhasen poistoleikkaus. Kaulan imusolmukedissektiota ei tehdä rutiinisti. Mikäli kasvain on ollut unifokaalinen, potilaalle ei anneta rutiinisti leikkauksen jälkeen radiojodiablaatiota. Tällöin ei ole myöskään tarvetta TSH-tasoa supresseivaan tyrokseenihoitoon. Radiojodiablaatio voi tulla kyseeseen, mikäli potilaalla on todettu monipesäkkeinen kasvain (kasvainmassa vähintään 10 mm), kasvain infiltroi kilpirauhasen ympäristöön (pT3), potilaalla on todettu etäpesäkkeitä kaulan imusolmukkeissa tai kasvaimen histologiassa on muita huonon ennusteen piirteitä. Tällöin radiojodiablaatio voidaan antaa rhTSH-stimulaation jälkeen ja annos on yleensä 30 mCi. Radiojodihoito on vähentänyt erityisesti pT3-kasvaimien uusiutumisen vaaraa.

Onnistuneen leikkauksen jälkeen mikrokarsinoomapotilasta seurataan koko loppuajan. Leikkauksen jälkeen 1–3 kuukauden kuluttua otettu S-tyreoglobuliini (S-tygl) on hyvä seurannan lähtöparametri. Mikäli sen määrä nousee merkittävästi seurannassa, kyse voi olla mahdollisen kasvaimen uusiutumisesta tai etäpesäkkeestä. Yhden–kolmen vuoden kuluttua leikkauksesta tapahtuvalla seurantakäynnillä potilas on ilman kasvainta, jos kaulan kaikukuvaus on normaali, S-tyreoglobuliini ei ole noussut merkittävästi

lähtöarvostaan ja S-tyreoglobuliinin vasta-aineet ovat negatiiviset. Tällöin potilas yleensä siirtyy erikoissairaanhoidosta perusterveydenhuollon seurantaan.

Ensimmäisen 10 vuoden ajan potilasta seurataan perusterveydenhuollossa kahden vuoden välein ja sen jälkeen viiden vuoden välein. Seurannassa käytetään kaulan ultraäänikuvausta ja S-tyreoglobuliinia. Tyrokseenihoito säädetään siten, että se on lähellä hypotyreoosin korvaushoitoa eli S-TSH:n tavoite on 1–2 mU/l.

Kirjallisuutta

Baudin E, Travagli JP, Ropers J ym. Microcarcinoma of the Thyroid gland. The Gustave-Roussy Institute Experience. Cancer 1998; 83: 553–9.

Buffet C, Golmard JL, Hoang C ym. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. Eur J Endocrinol 2012; 167: 267–75.

Hay ID, Hutchinson, Gonzalez-Losada ym. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery 2008; 144: 980–8.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L ym. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (suppl 7): vii 110–9.

Yu X-M, Wan Y, Sippel RS ym. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis on 18 445 cases. Ann Surg 2011; 254: 653–60.

Keskustelu

Caj Haglund, HUS: Miten itse toimit, jos löydät alle sentin kasvaimen? Teetkö ultraäänitutkimuksen? Jos jätät ultraäänitutkimuksen tekemättä, miten seuraat potilasta ja miten tällainen potilas kestää henkisesti?

Pasi Salmela, OYS: Jos radiologi pystyy sanomaan 7 mm:n kasvaimesta, että siinä ei ole mitään epäilyttävää, silloin jään seuraamaan potilasta parin vuoden ajaksi. Ultraäänitutkimuksen otatan ainakin muutaman kerran, jotta näen, muuttuuko kasvain. Mutta jos radiologi näkee kasvaimessa jotakin epäilyttävää, minä lähetän potilaan kirurgille.

Leena Moilanen, KYS: Olisin kysynyt niistä harvinaisista tilanteista, kun joudumme antamaan potilaalle radiojodihoidon. Onko suosituksenasi tosiaan 30 mCi:n annos ja Thyrogen-stimuloidusti?

Pasi Salmela, OYS: En pidä näin hyvänlaatuista tautia sairastavia potilaita hypotyreoosissa montaa viikkoa. Hoito on tällöin myös paljon helpompi järjestää. Me aloitamme tyreksiinihoidon heti leikkauksen jälkeen. Kun tulee radiojodin vuoro, sitä annetaan pieni annos ja lisäksi kaksi injektiota rekombinaatti-TSH:ta.

Leena Moilanen, KYS: Aikaisemmin radiojodiannos oli 60 mCi, jos potilaalle annetaan Thyrogen-stimulaatio.

Annette Beule, HUS: Imusolmukkeissa olevat etäpesäkkeet kuulostavat pahalta, varsinkin kun ne tulevat uutena. Usein kuitenkin on epäselvää, mikä on ollut tilanne alun perin. Kaulassa on hyvin paljon erittäin pieniä imusolmukkeita, ja niitä löytyy sitä enemmän mitä parempaa ultraäänilaitetta käytetään.

Voi olla, että vuoden kuluttua seurannassa löytyy esimerkiksi 5 mm:n vähän epäilyttävän näköinen imusolmuke, josta otetaan näyte. Kukaan ei tiedä, onko sama imusolmuke ollut jo leikkausvaiheessa. Itse seurasimme nuoren naisen papillaarisen karsinooman lateraalista imusolmuketta ainakin kaksi vuotta ja ihmettelimme, miksi se oli niin kirjava. Lopulta otimme siitä näytteen ja se oli etäpesäke, joka oli pysynyt täsmälleen samankokoisena ainakin kaksi vuotta. Onko imusolmukkeissa olevilla etäpesäkkeillä loppujen lopuksi merkitystä, jos ne eivät kasva?

Pasi Salmela, OYS: Meille tämä tilanne tulee eteen, jos potilaan ultraäänikuvassa on jokin löydös tai tyreoglobuliini on koholla, eikä sitä osata selittää. Me otamme ohutneulanäytteestä sytologian ja määritämme imunesteestä tyreoglobuliinin, mikä on hyvä yhdistelmä. Näiden tutkimusten perusteella tiedämme todennäköisesti sen, onko rauhasessa kilpirauhassyöpä vai ei.

Caj Haglund, OYS: Mikä on dominantti struumakyhmy? Minun kokemukseni on, että papillaarinen syöpä löytyy struumasta melkein aina muualta kuin siitä kyhmystä, jota pidetään dominanttina.

Annette Beule, HUS: Minä en tunne tuollaista käsitettä eikä minulle ole opetettu, että näyte pitää ottaa isoimmasta struumakyhmystä. Syöpä kun voi olla pienessäkin kyhmyssä. Struumakyhmyjen ulkonäkö määrittelee sen, otanko niistä näytteen vai ei.

Camilla Schalin-Jäntti, HUS: On mielenkiintoista, kun esität, että monipesäkkeisissä mikropapillaarisissa karsinooissa laskettaisiin yhteen niiden läpimitta. Onko siitä jotain tutkimuksia?

Pasi Salmela, OYS: Siitä on olemassa julkaisuja.

Sessio III Kilpirauhassyövän muu hoito



*Puheenjohtajana professori
Pirkko Kellokumpu-Lehtinen*

Liikaa radiojodia liian monelle?.....36

Dosentti Hanna Mäenpää, HUS Syöpätautien klinikka

Saavatko potilaat liikaa tyroksiinia?.....43

Professori Camilla Schalin-Jäntti, HUS Endokrinologian klinikka

Erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidon onnistuminen46

Erikoislääkäri Hanna Peltari, Kustannus Oy Duodecim



Dosentti
Hanna Mäenpää
HUS Syöpätautien klinikka

Liikaa radiojodia liian monelle?

Ensimmäinen radiojodihoito annettiin Suomessa vuonna 1954. Radiojodihoidon teoreettiset hyödyt papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän hoidossa eivät ole muuttuneet vuosikymmenten varrella: Radiojodi hävittää terveen kilpirauhaskudoksen ja herkistää siten seurannan. Lisäksi se kykenee tuhoamaan syöpäsoluja ja mahdollistaa syövän levinneisyydestä kertovan kuvantamisen hoidon jälkeen.

Lääketieteen monialainen kehitys heijastuu kilpirauhassyövän hoitoon. Yhä pienempiä kilpirauhassyöpiä löydetään, aggressiivisia alatyyppejä on opittu tunnistamaan ja kuvaustekniikat ovat kehittyneet (*single photon emission tomography* eli SPET-TT ja ^{18}F FDG-PET).

Suuret retrospektiiviset aineistot ovat herättäneet epäilyn lisääntyneestä toisen syövän vaarasta. Kilpirauhassyöpää sairastavien syöpäriski on suurempi sekä ennen että jälkeen kilpirauhassyövän. Huolestuttavimpien tulosten mukaan syöpäriskin lisäys liittyy radiojodihoitoon. Sätealtistuksen huomiointi on tullut yhä tärkeämmäksi, kun yhä useampi potilas paranee ja kilpirauhassyöpä uhkaa vain harvoin potilaan henkeä. Meidän on nyt aika arvioida perusteellisesti radiojodin käyttöä potilaiden hoidossa ja tutkimisessa.

Radiojodihoidon käyttöaiheet

Radiojodihoidon tarkoitus on ehkäistä syövän uusiutuminen ja välttää syövän aiheuttamat kuolemat. ATAn (*American Thyroid Association*) käyttämä hoitosuositus perustuu kasvaimen kokoon, kasvutapaan ja imusolmukkeissa oleviin etäpesäkkeisiin (taulukko 1). ESMOn (*European Society of Medical Oncology*) riskiluokituksessa huomioidaan lisäksi histologinen alatyyppi (taulukko 2). EANM:n (*European Association of Nuclear Medicine*) ohjeistossa huomioidaan radiojodihoidon vasta-aiheet, kuten luuytimen tila, keuhkojen toiminta,

Ydinasiat

- Radiojodi on tehokas suuren riskin papillaarisen ja follikulaarisen karsinooman hoito.
- Keskisuuren riskin potilailla on aika arvioida uudelleen hoidon hyötyä suhteessa haittoihin.
- Pieni aktiivisuus (1,1 GBq) radiojodia on ablaatiassa yhtä tehokas kuin suurempi (3,7 GBq).
- Toistetut radiojodihoidot kannattavat, jos tauti on lähettänyt etäpesäkkeitä.
- Ablation jälkeen vähän koholla olevaa seerumin tyreoglobuliinia (alle 2 mikrog/l) kannattaa vain seurata. Uusi radiojodihoito ei ole tarpeen.

sylkirauhasten toiminta sekä radiojodin mahdollisesti aiheuttamat vauriot puristustilanteissa.

Kaikki nämä suositukset ovat yksimielisiä siitä, että pienen riskin potilaat eivät hyödy radiojodihoidosta. Tähän ryhmään kuuluvat ne potilaat, joiden tavanomainen papillaarinen tai follikulaarinen karsinooma on rajoittunut kilpirauhasen sisälle ja on läpimitaltaan alle 1 cm. Suuren riskin potilaille radiojodihoidon hyödyt ovat puolestaan kiistattomat. Näillä potilailla on suuri kasvain, etäpesäkkeitä tai kasvain on levinnyt ympäristöön.

Jopa puolet potilaista jää kuitenkin näiden ääripäiden väliin, ja niiden hoidossa harkinta on jätetty klinikalle. Jos potilaalla on paikallisia imusolmukkeissa olevia etäpesäkkeitä, eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan radiojodihoito tulee antaa aina, mutta ATAn suosituksen mukaan harkiten. Lisäksi ATAn ohjeisto painottaa kliinikon harkintaa, jos kasvaimen koko on 1–4 cm tai se on

Taulukko 1. Radiojodihoidon käyttöön vaikuttavia tekijöitä (ATA Guidelines Taskforce 2009).

TNM	Kuvaus	Radiojodia suositellaan	Radiojodi vähentää uusintoja	Radiojodi vähentää kuoleman vaaraa
T1	Korkeintaan 1 cm tai mikroskooppinen monipesäkkeinen	Ei	Ei	Ei
T1	1–2 cm	Valikoiden	Tulokset ristiriitaisia	Ei
T2	Yli 2–4 cm, kilpirauhasen sisäinen	Valikoiden	Tulokset ristiriitaisia	Ei
T3	Yli 4 cm, alle 45-vuotiaat	Kyllä	Tulokset ristiriitaisia	Ei
T3	Yli 4 cm, vähintään 45-vuotiaat	Kyllä	Kyllä	Kyllä
T3	Vähäinen kasvu kilpirauhasen ulkopuolelle	Valikoiden	Ei riittävästi tutkittu	Ei
N1	Alle 45-vuotiaat	Valikoiden	Tulokset ristiriitaisia	Ei
N1	Yli 45-vuotiaat	Valikoiden	Tulokset ristiriitaisia	Tulokset ristiriitaisia
M1	Etäpesäkkeitä	Kyllä	Kyllä	Kyllä

Taulukko 2. Papillaarisen ja follikulaarisen karsinooman riskiryhmät ja hoito eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan (Pacini 2006).

Riski	Radiojodin hyöty	Kuvaus
Hyvin pieni riski	Ei hyötyä	Koko alle 1 cm, yksittäinen pesäke ja tavallinen histologia
Väliryhmä	Hyötyä ei ole osoitettu	Koko 1–4 cm, N0M0 Aggressiivinen histologia N0M0 Ei täydellistä kilpirauhasen poistoa
Suuri riski	Selvä hyöty	Kasvu ympäristöön, T3–4 Koko yli 4 cm, T4 N1, M1 Epätäydellinen leikkaus

* Papillaarisissa karsinoomissa *tall-cell* ja kolumnaarinen diffuusi sklerosoiva muoto, follikulaarisissa karsinoomissa laajasti invasoiva tai huonosti erilaistunut muoto.

kasvanut vain minimaalisesti kilpirauhasen ulkopuolelle (taulukko 1). EANM:n suosituksena on hoitaa kaikki kasvaimet, joiden koko on yli 1 cm. Näin on menetelty myös Suomessa.

Satunnaistettuja tutkimuksia radiojodihoidon vaikutuksesta tautivapaaseen elinaikaan tai kokonaiselinaikaan ei ole, koska niiden on arveltu kestävän kymmeniä vuosia. Retrospektiivisessä ranskalaisessa tutkimuksessa seurattiin keskimäärin yli 10 vuotta 1 298 keskisuuren riskin potilasta, joista 911 oli saanut leikkauksen jälkeen radiojodia ja 387 ei. Kasvaimet kuuluivat keskisuuren riskin ryhmään: Niiden koko oli 1–4 cm tai alle 1 cm, jos ne olivat monipesäkkeisiä. Etäpesäkkeitä ei ollut.

Tässä tutkimuksessa uusintoja tuli kaikkiaan vain 1,5 prosentille potilaista. Kymmenen vuoden tautivapaa elinaika oli merkittävästi parempi potilailla, jotka eivät olleet saaneet radiojodia (95,8 vs 94,6 prosenttia), samoin kokonaiselinaika (93,1 vs 88,7 prosenttia). Ryhmien väliset erot kuitenkin tasoittuivat, kun monimuuttujamallissa huomioitiin riskitekijät, kuten kasvaimen koko (1–2 vs 2–4 cm). Ainoaksi merkitseväksi tekijäksi jäi potilaan ikä. Radiojodista ei siis ollut näille potilaille merkitsevää hyötyä tai haittaa.

Hoitotulokset ovat olleet erinomaisia myös niissä retrospektiivisissä sarjoissa, joissa radiojodi on jätetty

antamatta eivätkä potilaat ole kuuluneet suuren riskin ryhmään. Pelkän kilpirauhasen poistoleikkauksen jälkeen 217 potilaan joukosta vain viiden (2,3 prosentin) syöpä uusiutui viiden vuoden seurannassa. Näille potilaille ei oltu tehty imusolmukkeiden poistoa eikä annettu radiojodia. Hoidon avulla neljä potilasta saatiin tautivapaaksi, minkä lisäksi yhtä potilasta on seurattu ilman hoitoa.

Radiojodihoitojen vähentäminen

Tutkimuksissa radiojodihoitoja on vähennetty varovasti. Keskisuuren riskin potilaiden prospektiiviseen tutkimukseen osallistui 136 potilasta. Heillä oli vähintään 1–4 cm:n läpimittainen tavanomainen papillaarinen tai follikulaarinen karsinooma, joka kuuluu luokkaan T1b–T3. Vähäinen läpikasvu ympäristöön sallittiin (T3), mutta potilailla ei ollut etäpesäkkeitä imusolmukkeissa tai muualla. Radiojodihoito jätettiin antamatta, mikäli seerumin TSH-stimuloitu tyreoglobuliini oli noin neljä kuukautta leikkauksen jälkeen alle 1 mikrog/l eikä vasta-aineita todettu. Kaulan ultraäänitutkimuksen tuli olla moitteeton. Potilaita seurattiin keskimäärin 44 kuukautta (12–72 kuukautta). Kilpirauhassyöpä uusiutui kahdella (1,5 prosenttia) potilaalla: toisella todettiin etäpesäkkeitä imusolmukkeissa primaaristi läpikasvaneessa karsinoomassa (T3N0) ja toisella pelkkä tyreoglobuliini-vasta-aineiden nousu (T2N0, ikä 69 vuotta).

Toisessa tutkimuksessa radiojodiablaatiota ei tehty, jos potilaan stimuloitu tyreoglobuliini oli yli 5 mikrog/l. Stimuloidun tyreoglobuliinin seurantaan liitettiin kaulan ultraäänitutkimus, jos tyreoglobuliini oli 1–5 mikrog/l. Näin seulotussa 112 potilaan aineistossa syöpä uusiutui vain neljällä (3,6 prosenttia) potilaalla. Historiallisessa radiojodihoidetussa kontrolliaineistossa uusintoja ilmeni kolmella (2,7 prosenttia) potilaalla.

Viellä matalampaa tyreoglobuliinin raja-arvoa käytettiin tutkimuksessa, jossa oli mukana 63 kilpirauhassyöpäpotilasta. Näiden potilaiden tyreoksiinin aikainen supprimoitu tyreoglobuliini oli alle 0,2 mikrog/l. Kun heille annettiin radiojodihoito, yhdelläkään ei ollut kilpirauhasalueen ulkopuolista kertymää hoitoannoskuvauksessa.

Edellä mainitut tutkimukset puoltavat radiojodihoitojen välttämistä keskisuuren riskin potilailla, joiden tyreoglobuliiniarvo on leikkauksen jälkeen matala. Toisaalta 255 potilaan tutkimuksessa, jossa leikkauksen jälkeisen tyreoksiinihoidon aikana tyreoglobuliinin rajana oli alle 2 mikrog/l ilman vasta-aineita, joka viidennellä (52) potilaalla oli etäpesäkkeisiin viittaavia kertymiä hoitoannoksen jälkeen otetussa gammakuvauksessa. Kaikilla näillä potilailla oli aggressiiviseen taudinkulkuun viittaavia histopatologisia riskitekijöitä, ja mukana oli myös huonosti erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavia. Suurin osa (87 prosenttia) etäpesäkkeistä oli imusolmukkeissa. Valittu tyreoglobuliinin raja-arvo oli selvästi liian korkea eikä ablaation välttäminen voi perustua pelkästään seerumin tyreoglobuliiniarvoihin.

Toistetut radiojodihoidot

Ablaatiohoidon vastearviona määritetään stimuloitu seerumin tyreoglobuliini (Tygl *stim*) sekä tehdään kaulan ultraäänitutkimus 6–12 kuukautta radiojodihoitoon jälkeen. Mikäli tyreoksiinin aikainen tyreoglobuliini on mittaamattomissa ja Tygl *stim* on yli 10 mikrog/l, potilaalle annetaan toinen radiojodihoito (ESMO Guidelines 2010). Käytännössä raja on ollut matalampi, 2 mikrog/l. Joskus hoidon toistamiseen on riittänyt se, että stimuloitu tyreoglobuliini on mitattavissa eli yli 0,2 mikrog/l. Myös tyreoglobuliinin vasta-aineet ovat puoltaneet hoitoa.

Viime aikoina on kertynyt tietoa siitä, että seerumin tyreoglobuliinilla on spontaani taipumus laskea ablaatiohoitoa seuraavan kahden vuoden aikana, jos potilaalla ei ole nähty kasvaimen kasvua esimerkiksi kaulan ultraäänitutkimuksessa. Padovanin tutkimuksessa seurattiin 299 potilasta, joilla oli keskisuuren tai suuren riskin karsinoma. Kuuden kuukauden kuluttua 61 prosentilla potilaista seerumin tyreoglobuliini oli alle 1 mikrog/l ja kahden vuoden kuluttua 75 prosentilla. Mikäli seerumin tyreoglobuliini oli 6 kuukauden kuluttua 1–5 mikrog/l, se laski 54 prosentilla seurannassa pienemmäksi kuin 1 mikrog/l.

Myös Yimin tutkimuksessa (2013) kuvattiin seerumin tyreoglobuliinin taipumus laskea ilman uusittua hoitoa. Seerumin stimuloitu tyreoglobuliini laski 41 prosentilla potilaista itsestään alle tason 1 mikrog/l, mikäli lähtötaso oli 2–4,9 mikrog/l, ja 17 prosentilla, mikäli lähtötaso oli 5–19,9 mikrog/l. Jos seerumin stimuloidun tyreoglobuliinin lähtötaso oli yli 20 mikrog/l, se laski spontaanisti enää vain 1 prosentilla potilaista.

Nykyinen käytäntömme jakaa potilaat kolmeen ryhmään (tautivapaat, mahdollisesti syöpää sairastavat ja varmuudella syöpää sairastavat) on viimeaikaisten tulosten mukaan oikea. Seurannan sisältö on suunniteltu tämän jaon mukaisesti. Ehdotan seurannan jatkamista ilman radiojodihoitoa potilailla, joiden kasvain kuuluu histologisesti keskisuuren riskin ryhmään ja joiden Tygl *stim* on mitattavissa, mutta korkeintaan 2 mikrog/l. Toista radiojodihoitoa tulisi harkita vasta, kun Tygl *stim* on 12–24 kuukauden seurannan jälkeen nousussa. Mikäli tulos laskee, jatketaan pelkkää seuranta, jos kaulan ultraäänitutkimuksessa ei näy merkkejä syövän uusiutumisesta. Suuren riskin ryhmässä hoitopäätös on yksilöllinen.

Levinnyt kilpirauhaskarsinoma

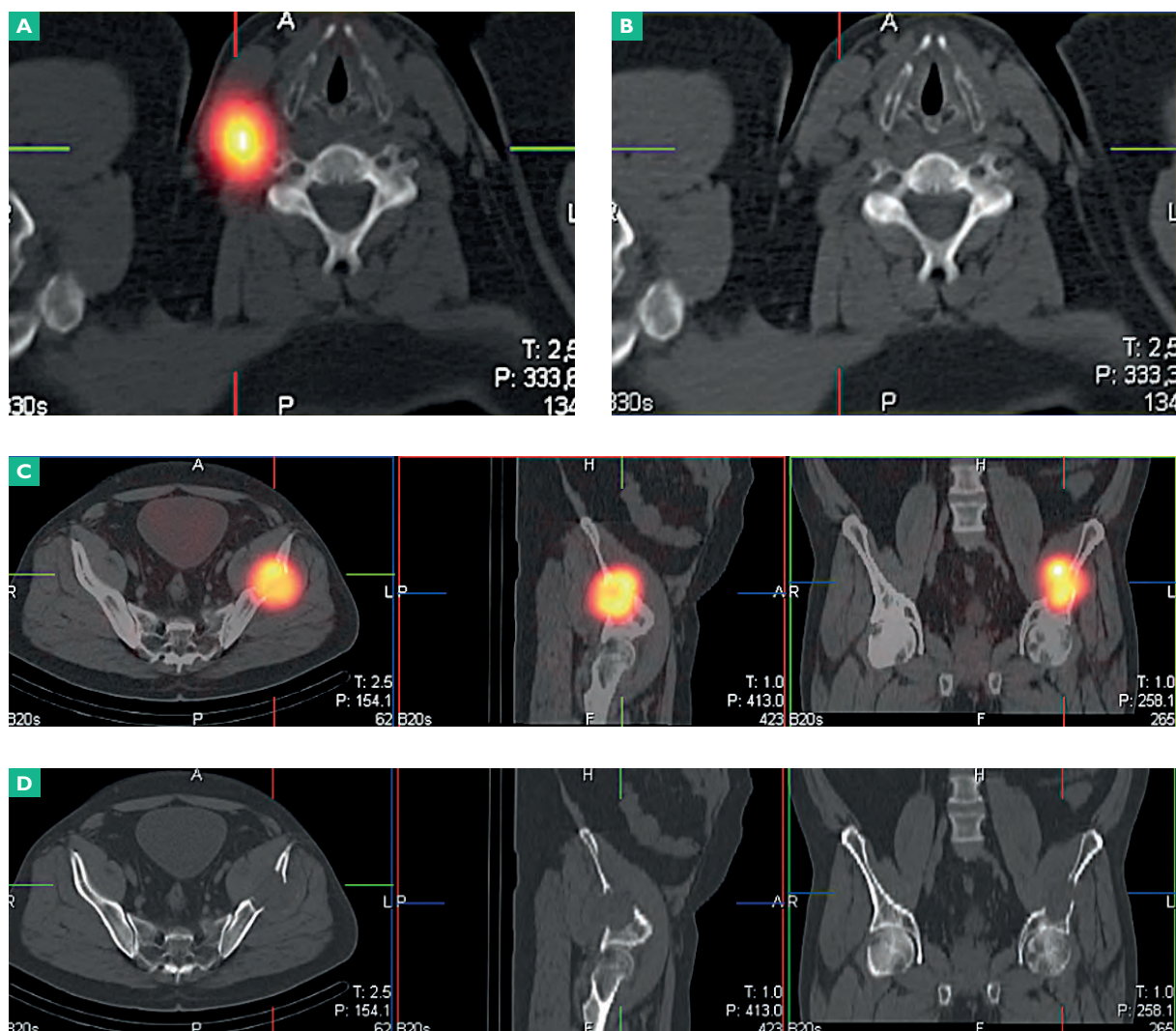
Radiojodilla saadaan vasteita myös laajasti levinneessä syövässä, ja parhaimmillaan se on jopa parantava hoito. Radiojodi tehoaa hyvin varsinkin diffuuseihin keuhkoissa oleviin etäpesäkkeisiin, jos yksittäiset pesäkkeet ovat pieniä. Luustossa olevat pesäkkeet rauhoittuvat radiojodin ja ulkoisen sädehoidon yhdistelmällä. Varsinkin follikulaarinen karsinoma on sädeherkkä.

Etäpesäkkeitä lähettäneen karsinooman hoidossa radiojodia käytetään niin kauan kuin siitä on osoitettua hyötyä ja kokonaisaktiivisuus jää alle riskirajan (33 GBq, 900 mCi). Perätiin annetuista hoidoista on tosin harvoin hyötyä, jos niiden kokonaisannos on yli 18,5 GBq (500 mCi).

SPET-TT-tutkimus antaa oivallista tietoa etäpesäkkeiden sijainnista paikallishoitoa ajatellen (kuva 1A–D), mutta radiojodin kertyminen ei aina merkitse hoidollista hyötyä. Saman potilaan kaikki pesäkkeet eivät myöskään välttämättä tottele radiojodia samalla tavalla. Tämän vuoksi tarvitaan huolellinen vastearviointi esimerkiksi TT-kuvauksilla ja stimuloidun tyreoglobuliinin määrittämisellä. Tutkimuksissa on syytä välttää tietokonetomografian varjoainetta, koska sen sisältämä jodi sitoutuu voimakkaasti kudoksiin.

Radiojodin aktiivisuus

Radiojodin aktiivisuudesta ablaatiohoidossa on tehty kolme satunnaistettua tutkimusta, joissa kaikissa vaihtoehtoina on ollut 1,1 MBq:n (30mCi) ja 3,7 MBq:n (100 mCi) aktiivisuus. Omassa tutkimuksessamme



Kuva 1. Imusolmukkeessa olevan etäpesäkkeen aiheuttama kertymä kaulalla SPET-TT-kuvauksessa (A) ja vastaava TT-leike ilman kertymää (B). Luustossa olevan etäpesäkkeen aiheuttama kertymä vasemmassa suoliluussa (C) ja vastaava TT-leike (D).

potilailla oli 1–4 cm:n papillaarinen tai follikulaarinen karsinoma. Stratifikaatio oli tehty imusolmukkeissa olevien etäpesäkkeiden suhteen. Kahdessa muussa tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin lisäksi rhTSH:n (Thyrogen®) ja tyroksiinitauon suhteen. Kummassakin tutkimuksessa imusolmukkeissa olevat etäpesäkkeet olivat sallittuja. Toisessa tutkimuksessa kasvain sai olla yli 4 cm ja kasvaa minimaalisesti ympäristöön (T3). Näiden kahden aktiivisuustason välillä ei havaittu minkäänlaista eroa hoitotuloksissa. rhTSH:n käyttö ei myöskään vaikuttanut hoitotulokseen.

Hyksin Syöpätautien klinikalla on tullut käytännöksi antaa alempi 1,1 GBq:n aktiivisuustaso silloin, kun on todennäköistä, että hoito jää yhteen kertaan. Suurempaa 3,7 GBq:n aktiivisuutta käytetään, jos potilaalla on etäpesäkkeitä tai kasvain on yli 4 cm, sen alatyypin on aggressiivinen tai se kasvaa kilpirauhasen ulkopuolelle. ATAn suositus noudattaa samaa ajatusmallia, jossa alemman annostason päätavoitteena on hävittää tuore kilpirauhasen kudos.

Tutkimusannoskuvaukset

Hoitosuosituksissa ei kannusteta tekemään tutkimusannoskuvausta ennen ablaatiota, koska siinä näkyy lähes aina kertymää. Vain muutamalla prosentilla potilaista ei näy selvää kertymää. Tutkimuksesta voi jopa olla haittaa vaimentumis (*stunning*) -efektin vuoksi, koska tällöin pieni tutkimusannos voi heikentää hoitoa.

Ensimmäinen vastearvio perustuu kaulan ultraääneen ja stimuloitun tyreoglobuliinin määrittämiseen. Radiojodigammakuvaus ei anna merkittävää lisätietoa. Gammakuvaus on tarpeellinen, jos seerumin tyreoglobuliinille on vasta-aineita tai kasvaimen on arvioitu kuuluvan suuren riskin ryhmään ja mahdollinen radiojodia keräävä kudos halutaan paikantaa.

SPET-TT-tutkimus on osoittautunut korvaamattomaksi radiojodin tutkimusannoskuvauksien kertymien selvityksessä. Sen avulla voidaan erottaa kilpirauhasen seudun kertymät imusolmukekertymistä ja paikantaa etäpesäkkeet.

Ehdotus hoitokäytännöstä ja tutkimuksesta

Ehdotan hoitokäytäntöjen muuttamista niin, että emme antaisi radiojodia alle 45-vuotiaille potilaille, joilla ei ole etäpesäkkeitä, joiden kasvain edustaa tavanomaista histologiaa, on yksittäinen, kilpirauhasen sisäinen ja halkaisijaltaan enintään 3,9 cm. Näiden potilaiden luokituksena on T1b–2 N0M0. Lisäksi tyroksiinin aikaisen tyreoglobuliinin tulee olla alle 0,2 mikrog/l, kun leikkauksesta on kulunut 3–4 kuukautta. Tämä suositus edellyttää huolellista patologin tutkimusta, jotta varsinkin monipesäkkeiset kasvaimet ja aggressiiviset alatyypit tunnistetaan.

Ehdotan lisäksi, että keräämme tiedoston potilaista, jotka ovat jääneet näiden kriteerien perusteella ilman radiojodia. Odotusarvona on, että viiden vuoden aikana tulee uusiutumia korkeintaan 1,5 prosentille potilaista. Potilasta seurattaisiin yhdenmukaisesti kaulan ultraääni-tutkimuksen ja seerumin tyreoglobuliinin määrittämisen avulla viiden vuoden ajan leikkauksesta. Kriteereihin voidaan harkinnan mukaan liittää myös stimuloitun tyreoglobuliinin määrittäminen niille potilaille, jotka käyttävät rhTSH:ta.

Tulevaisuus

Radiojodihoidon uudelleen arviointi on nykyisessä lääketieteellisessä ympäristössä tarpeen. Pienin tehokas ablaatiohoidossa käytettävä radiojodin aktiivisuus on onnistuttu löytämään satunnaistetuissa tutkimuksissa. Lisäksi rhTSH:n käyttö on tehnyt hoidon ja vaste-arvioinnin potilaalle aiempaa mukavammaksi. Sen sijaan radiojodihoidon käyttöaiheet ovat vielä epäselviä, varsinkin keskisuuren riskin potilailla. Tulevaisuudessa tarvitaan yksilöllisiä riskitekijämalleja ja vielä herkempiä molekyylipatologisia menetelmiä, joiden avulla voidaan tunnistaa aggressiiviset syöpämuodot.

Edenneessä syövässä kyky poimia radiojodia menetetään toistettujen hoitojen myötä. Tällä hetkellä etsitään lääkkeitä, jotka voisivat palauttaa tämän herkkyyden. Esimerkiksi ASCO2012-kokouksessa esitettiin alustavia tuloksia MEK-estäjästä, joka näyttää palauttavan etäpesäkkeiden radiojodin ottokyvyn. Tällaisen kehityksen myötä radiojodia tullaan käyttämään vielä seuraavat 70 vuotta.

Kirjallisuutta

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR ym. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–214.

Etarsky D, Orlov S, Freeman JL, Walfish PG. Radioiodine remnant ablation in low-risk papillary thyroid carcinoma: Comparison of post-surgical stimulated thyroglobulin protocol versus conventional care on radioiodine administration rates and recurrence. *Eur Thyroid J* 2012; 1(Suppl 1): Abstr P40.

Giovanella L, Ceriani L, Suriano S ym. Thyroglobulin measurement before rhTSH-aided 131I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 659–63.

Hay ID, Thompson GB, Grant CS ym. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26: 879–85.

Ho LA, Leboeuf R, Grewal R ym. Reacquisition of RAI uptake in RAI-refractory metastatic thyroid cancers by pretreatment with the MEK inhibitor selumetinib. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl): Abstr 5509.

Mallick U, Harmer C, Yap B ym. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(18): 1674–85.

Maruoka Y, Abe K, Baba S ym. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with 131I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Radiol* 2012; 265(3): 902–9.

Mazzaferrri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1490–8.

Mäenpää HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2008; 3(4): e1885.

Mäenpää HO, Välimäki MJ. Papillaarinen ja follikulaarinen karsinoma: seuranta – mitä ja missä. *Duodecim* 2010; 126(20): 2424–30.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L ym. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): 214–9.

Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22(8): 778–83.

Park E, Chung J, Lim IH ym. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapyI-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 172–9.

Rosario PW, Filbo AF, Prates BS. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/mL as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid* 2012; 22(11): 1140–3.

Sacks W, Fung CH, Chang JT ym. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid* 2010; 20: 1235–45.

Sawka AM, Thabane L, Parlea L ym. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009; 19(5): 451–7.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I ym. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(18): 1663–73.

Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM ym. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(5): 539–48.

Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S ym. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1526–35.

Vaisman F, Shaha A, Fish S, Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 112–9.

Verkooijen RB, Smit JW, Romijn JA, Stokkel MP. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(6): 801–6.

Yim HJ, Kim EY, Kim WB ym. Long-term consequence of elevated thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2013; 23: 58–63.

Keskustelu

Pirkko Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: Mistä otit rakasi sen, että uusiutumia voi hyväksyä 1,5 prosentille? Sehän on yksi potilas sadasta. Ne paikalliset uusiutumat olivat vielä hoidettavissa, joita esitit.

Hanna Mäenpää, HUS: Yhdestä tutkimuksesta löytyy 1,5 prosentin raja, joten siitä se on peräisin. Meidän pitää keskustella siitä, mitä me hyväksymme ja mitä emme. Edellytyksenä on, että meillä on hyvät kirurgit, hyvä ja luotettava patologi ja hyvä seerumin tyreoglobuliinin määrittämenetelmä.

Johanna Paronen, HUS: Käytettiinkö näillä historiallisilla potilaille isompaa 100 mCi:n aktiivisuutta, kun se on nyt 30 mCi?

Onko se otettu huomioon, että potilaat saavat usein radiojodin rhTSH-stimulaatiossa, jolloin metabolia on parempaa ja radiojodi eliminoiduu nopeammin? Mehän emme silloin tiedä, miten annos korreloi arvioomme syöpäriskistä, mutta seurannassa toki näemme, mitä tapahtuu.

Hanna Mäenpää, HUS: Olet oikeassa. Luuytimen eli veren saama säteily määrä on rhTSH-stimulaatiossa 30 prosenttia pienempi, koska potilaan elimistö ei ole hypotyreoottinen.

Matti Välimäki, HUS: Iso ongelma on se, että hoito-suosituksia tehdään ilman satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Miksi tätä ei suoraan tutkita satunnaistetusti, jolloin sillä olisi todellista arvoa? Ymmärsin, että kaikki radiojodin vähentämistä puoltavat tutkimukset olivat kontrolloimattomia.

Tällaisen uuden käytännön turvallisuus pitää myös todistaa. Vanhat järjestelmät ovat perustuneet siihen, että kuka tahansa terveyskeskuslääkäri pystyy hoitamaan potilaiden jatkoseurannan. Näiden potilaiden uusiutumisvaara saattaa kuitenkin olla jonkinlainen, joten heidän seurantansa vaatii erikoislääkäreitä.

Pirkko Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: Minä kannatan myös satunnaistettua tutkimusta, vaikka myönnän, että siihen liittyy ongelmia.

Meidän pitää ottaa huomioon myös se, että retrospektiivisten tutkimusten perusteella ei voida sanoa, kuinka monen kilpirauhassyöpä olisi uusiutunut, jos heille ei olisi annettu radiojodihoitoa.

Heikki Joensuu, HUS: Olen samaa mieltä, että kilpirauhassyöpässä tehdään liian vähän satunnaistettuja tutkimuksia. Ilman satunnaistamista johtopäätösten tekeminen tulee olemaan vaikeaa. Ongelmana on tietysti se, että Suomesta ei löydy tarpeeksi potilaita tällaiseen

tutkimukseen. Siksi tämä ehdotus kannattaisi minusta viedä vähintään pohjoismaiselle tasolle.

Hanna Mäenpää, HUS: Aiheesta tarvittaisiin tosiaan eurooppalainen tutkimus, mutta sille ei tunnu löytyvän maksajaa. Minusta meidän pitäisi joka tapauksessa vähentää radiojodihoitoja, koska meillä ei ole perusteita jatkaa nykyistä käytäntöä. Minä haluaisin muuttaa hoitokäytäntöä kontrolloidusti ja siksi mainitsin sanan tutkimus. Toinen vaihtoehto on, että me muutamme hoitokäytäntöjä täysin kontrolloimattomasti, jolloin emme tiedä, mitä teemme. Minusta on tärkeää, että saamme näistä potilaista jotakin tietoa, vaikka se ei ole samalla tavalla arvokasta kuin satunnaistetuista tutkimuksista saatava tieto.

Leena Moilanen, KYS: Mainitsit ehtona, että potilailla ei saa olla etäpesäkkeitä imusolmukkeissa. Mihin se perustuu: ultraääneen, kirurgin havainnointiin leikkauksen aikana vai siihen, että potilaille on tehty sentraalinen kauladissektio?

Hanna Mäenpää, HUS: Keskustelin tästä juuri kirurgin kanssa, koska onkologit käyttävät sanaa Nx. Mutta myös kirurgin silmät ovat jonkin arvoiset.

Matti Välimäki, HUS: Pari vuotta sitten Pariisissa esiteltiin sekundaarisyövän vaarasta tehty laaja tutkimus, jonka mukaan yksi radiojodihoito ei lisännyt uuden syövän vaaraa. Näiden potilaiden saaman radiojodin aktiivisuuslukemat ovat olleet keskimäärin ainakin 100 mCi. Nykyisin annetun hoidon aktiivisuus on 30 mCi. Kuinka paljon se lisää sekundaarisen syövän vaaraa?

Hanna Mäenpää, HUS: Säderiski on aina veteen piirretty viiva. Kuka sanoo, että nykyhoito ei lisäisi uuden syövän vaaraa? Asiassa on kaksi puolta: aiheutetaanko potilaille vaaraa ja onko hoidosta hyötyä.

Pasi Salmela, OYS: Aikaisemman hoitokäytännön pohjalla ei ollut mitään näyttöön perustuvaa tietoa eikä siihen liittynyt satunnaistamista tai seurantaa. Silloin vain päätettiin tehdä yhtenäinen hoitolinjaus, jota on sittemmin käytetty yliopistosairaaloissa.

Nyt muutoksen taustalla on se, että ei ole järkevää hoitaa näin hyvänlaatuista tautia radioaktiivisella jodilla. Tällainen suunniteltu tutkimus lisäisi merkittävästi hoidon laatua. Saamme todennäköisesti ultraäänitutkimuksen kriteerit paremmiksi ja patologeilta strukturoituja vastauksia. Minusta se on jo merkittävä parannus, että teemme yhteisen muutoksen hoitokäytäntöön.

Camilla Schalin-Jäntti, HUS: Samasta asiasta keskustellaan myös kansainvälisesti, ja siellä on tultu samoihin tuloksiin. Ehdotan kuitenkin, että mukana olisi myös stimuloidun tyreoglobuliinin mittausta. Siitä voidaan oppia paljon.

Hanna Mäenpää, HUS: Voimme myös puhua yhteisestä protokollasta, jos emme halua käyttää sanaa tutkimus. Protokolla on ehkä oikeaoppisempi termi tällaiselle hallitulle hoitokriteerien muuttamiselle.

Pirkko Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: Käytännöt paranevat aina, kun puhutaan tutkimuksesta, vaikka kyseessä olisi laadun kehittämisohjelma. Moni asia on kehittynyt: meillä on ultraäänitutkimukset, patologit ovat fiksuja ja osaavat tehdä entistä tarkempaa diagnostiikkaa ja kirurgit saavat kilpirauhasen kunnolla pois. Minkä takia me annamme lisäksi radiojodihoitoa kaikille potilaille?

Hanna Mäenpää, HUS: Pelkona on, mitä tapahtuu, kun kevyempää hoitokäytäntöä sovelletaan pienissä sairaaloissa. Siellä saattaa olla kirurgi, joka leikkaa alle viisi kilpirauhassyöpää vuodessa, ja patologi, joka ei ole tottunut katsomaan näitä näytteitä. Osittain tämän takia meidän kriteerimme radiojodihoidolle ovat olleet niin tiukat.

Pirkko Kellokumpu-Lehtinen, TAYS: Ehdotamasi linjaus myös yhtenäistäisi ja keskittäisi radiojodihoitoa. Tällöin meillä olisi tietyt kriteerit sille, kuinka monta hoitojaksoa tarvitaan ja millaisia ne olisivat.



Professori
Camilla Schalin-Jäntti
HY ja HYKS, Endokrinologian
klinikka

Saavatko potilaat liikaa tyroksiinia?

Aikaisemmin kaikille kilpirauhassyöpöpotilaille aloitettiin leikkauksen jälkeen supprimoiva tyroksiini-korvaushoito, jonka tavoitteena oli pitää TSH-arvo mittaamattoman matalana. T3v-arvon piti kuitenkin olla viitealueella, jotta potilas ei olisi varsinaisessa hypertyreosissa. Nykyisin kilpirauhassyöpöpotilaiden tyroksiinihoito ja seuranta räätälöidään yksilöllisesti. Vain harvoille potilaille suositellaan tällaista TSH:ta supprimoivaa tyroksiiniannosta.

Hoidon jälkeisessä korvaushoidossa käytetään tyroksiinia, ei T3:a. Hoito aloitetaan heti ensimmäisenä päivänä leikkauksen jälkeen, joten potilaat eivät vajoa välillä hypotyreoosiin. Tyroksiinin aloitusannos on suoraan 0,1 mg, minkä seurauksena eutyroosi jatkuu katkeamatta. Tämä käytäntö poikkeaa siis varsinaisen hypotyreoosin hoidosta, jossa tyroksiinihoito aloitetaan pienemmällä annoksella ja sitä suurennetaan pikkuhiljaa.

Annoksen sopivuus tarkistetaan mittaamalla potilaan TSH-arvo 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Ylläpitoannos riippuu myös potilaan painosta, ja keskimääräinen ylläpitoannos on 100–200 mikrog.

Suomessa on käytössä vain kaksi tyroksiinivahvuutta: 100 mikrog ja lapsille tarkoitettu 25 mikrog. Amerikassa ja muualla Euroopassa on sen sijaan saatavilla useita eri vahvuuksia. Potilaalle pyritään löytämään juuri hänelle sopiva annos. Nykyään tavoitteena on, että potilas saisi yhtä paljon tyroksiinia joka päivä. Usein suosituksissa on mainittu, että sopiva annoslisäys on 25 mikrog, mutta annosta voi suurentaa myös varovaisemmin.

Tyroksiinihoito primaarihoidon jälkeen

Tuorein suositus hoidetun syövän jälkeisestä tyroksiinihoidosta ja TSH-tavoitteista on *American Thyroid*

Ydinasiat

- Kilpirauhassyöpöpotilaiden tyroksiinihoito ja seuranta räätälöidään nykyisin yksilöllisesti. Vain harvoille potilaille suositellaan aiemman hoitokäytännön mukaista TSH:ta supprimoivaa tyroksiiniannosta. Monet potilaat saavat edelleen liikaa tyroksiinia.
- Jos kaikki kasvainkudos on saatu leikattua pois ja potilas kuuluu pienen riskin ryhmään, tyroksiinia annostellaan samalla tavalla kuin tavanomaisessa hypotyreoosissa. Jos potilas kuuluu suuren riskin ryhmään tai kasvainkudosta on jäljellä tai sitä epäillään olevan jäljellä, käytetään isompaa annosta.
- Seurantakäynneillä varmistetaan, että potilaalle ei kehity elämänlaatua heikentäviä hypertyreoosin oireita. Tyroksiinikorvaushoidon annosta on tärkeä muistaa pienentää seurannan aikana, kun potilaan uusimisriski pienenee.

Associationin (ATAn) hoitosuositus vuodelta 2009. Huslabissa terveiden henkilöiden TSH-viiteväli on 0,5–3,6 mU/l. ATAn mukaan pyritään supprimoimaan tyroksiiniannokseen (TSH alle 0,1 mU/l), jos potilaalla on jäljellä tautia. T3v-arvon tulee pysyä viitealueella. Jos potilas on kliinisesti ja biokemiallisesti tautivapaa, mutta kuuluu suuren riskin ryhmään, TSH-arvo pyritään pitämään tasolla 0,1–0,5 mU/l 5–10 vuoden ajan. Tautivapaiden pienen riskin potilaiden TSH-arvon tavoite on noin 1 mU/l. Nykyisin yhä useampi potilas ei ole saanut ablaatiohoitoa. Myös heidän TSH-arvonsa pyritään pitämään tasolla noin 1 mU/l, jos he ovat tautivapaita, stimuloitu tyreoglobuliiniarvo on normaali ja kaulan ultraäänitutkimuksessa ei näy tautia.

Suomalaiset suositukset vastaavat amerikkalaisia suosituksia. Jos kaikki kasvainkudos on saatu pois ja potilas kuuluu pienen riskin ryhmään, tyroksiinia annostellaan samalla tavalla kuin tavanomaisessa hypotyreoosissa ja seurannaksi riittää TSH-arvon lisäksi T4v. Niille potilaille, joilla pyritään TSH:ta supprimoivaan tyrokseenhoitoon, varmistetaan T3v-määrityksellä, että potilas ei ole varsinaisessa tyreotoksikoosissa.

Hyvän ennusteen potilaiden tavoitteena on, että TSH-arvo on noin 1 mU/l. Suuren riskin potilailla pyritään biokemiallisesti subkliiniseen hypertyreoosiin, jolloin TSH-arvo on alle 0,1 ja T3v-arvo viitealueella. Usein potilaiden TSH-arvo saattaa käytännössä kuitenkin olla selvästi tätä pienempi, esimerkiksi alle 0,001 mU/l. Tällöin tyrokseeniannosta pitäisi pienentää. Nykytietämyksen valossa TSH-arvoa ei ole tarpeen supprimoida pienemmäksi kuin 0,1–0,05 mU/l, koska siitä ei ole erityistä hyötyä.

Seurantakäynneillä on tärkeä varmistaa, että potilaalle ei kehity elämänlaatua heikentäviä tyreotoksikoosin oireita. Laboratorioarvojen lisäksi pitää seurata sykettä, sillä jatkuva takykardia saattaa kertoa liian suuresta tyrokseeniannoksesta. Muita liian suuren annoksen merkkejä ovat hikoilu tai iäkkäämpien potilaiden hidas painonlasku. Sydänsairailta tai vähän iäkkäämmillä potilailla joudutaan usein tyytymään vähän korkeampaan TSH-tasoon. Iäkkäillä on pienempi tyrokseenin tarve kuin nuorilla. Nykytiedon mukaan potilaat eivät saisi olla jatkuvassa subkliinisessä hypertyreoosissa, koska se altistaa eteisvärinälle ja vasemman kammion hypertrofialle. Lisäksi se voi altistaa osteoporoosille.

Seurannan toteutus

Hyvän ennusteen potilaita kannattaa seurata noin viisi vuotta erikoissairaanhoidossa, minkä jälkeen syöpävapaaksi katsotut potilaat siirretään seurattavaksi perusterveydenhuoltoon. Jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan syöpäkudosta jäljellä, seuranta olisi hyvä jatkaa erikoissairaanhoidossa ainakin kymmenen vuotta. Erikoissairaanhoidossa seurattavien potilaiden uusiutumisen riski tulisi arvioida säännöllisesti, koska he voivat muuttua jossakin vaiheessa pienen riskin potilaiksi, jolloin tyrokseenihoitoa voidaan keventää.

Potilaat käyvät kerran vuodessa seurantakäynnillä, jolloin tarkistetaan, että tyrokseeniannos on kohdallaan, tyreoglobuliiniarvo mittaamattoman matala tai entisellä tasolla, kaulan palpaatiolöydös normaali ja kaulan ultraäänitutkimus puhdas. Kaulan ultraäänitutkimus tehdään suositusten mukaan rutiininomaisesti kahden vuoden välein. Jos kaulalta löytyy etäpesäke, tyrokseenihoitoa jatketaan heti etäpesäkkeen poiston jälkeen. Sen jälkeen voidaan tarkistaa syöpälääkäriltä, pitääkö potilaalle antaa vielä muita hoitoja.

Tyreoglobuliiniarvojen seuranta

Potilaita seurataan myös merkkiaineen eli seerumin tyreoglobuliiniarvon (S-tygl) avulla. Se on luotettava vain, jos tyreoglobuliinivasta-aineet (S-Tygl-va) pysyvät negatiivisina. Nykyään Suomessa on herkän S-tygl-menetelmän toteamisrajana 0,2 mikrog/l, kun se oli aikaisemmin 1 mikrog/l. Vanhan määritysmenetelmän mukaan tyrokseenihoidon aikana mitattu selvästi poikkeava tyreoglobuliiniarvo (S-tygl) on vähintään 1 mikrog/l ja TSH-stimulaation aikana mitattu vähintään 2 mikrog/l.

Jos potilas on saanut leikkauksen lisäksi ablaatiohoidon, tyreoglobuliiniarvon tulisi pysyä mittaamattoman matalana. Jos potilas ei ole saanut radiojodihoitoa, tyreoglobuliini on herkästi mitattavissa vaikka se on matala. Seurannassa sen pitäisi pysyä samalla tasolla.

Miten meidän pitäisi suhtautua potilaisiin, joiden tyreoglobuliiniarvot ovat mitattavissa (tyrokseenihoidon aikana 0,1–0,9 mikrog/l ja stimulaation aikana 0,1–1,9 mikrog/l) herkän määritysmenetelmän johdosta, mutta eivät kuitenkaan niin korkeita, että vanhat päätöksentekorajat astuvat voimaan? Mitä tuo harmaa alue 0,1–0,9 mikrog/l tarkoittaa? Voiko se olla väärä positiivinen vai onko potilaalla oikeasti jäljellä hieman kilpirauhaskudosta? Onko se siinä tapauksessa hyvän- vai pahanlaatuista kilpirauhaskudosta? Samat kysymykset liittyvät myös hieman kohonneisiin stimuloituihin tyreoglobuliiniarvoihin.

Tuoreessa tutkimuksessa selvitettiin uusien, erittäin herkkien tyreoglobuliinimääritysmenetelmien käyttöä. Tässä tutkimuksessa kaikki varmasti tautivapaat potilaat pystyttiin löytämään ultrasensitiivisen menetelmän ja kaulan ultraäänitutkimuksen avulla. Jatkossa nämä potilaat eivät tarvitsisi rutiininomaisia TSH-stimulaatiotestejä, joten menetelmä säästäisi rahaa, vaivaa ja aikaa. Toisaalta joukossa oli myös hieman koholla olevia, vääriä positiivisia arvoja. Valtaosalla potilaista väärät positiiviset, lievästi koholla olevat tyreoglobuliiniarvot kuitenkin normaalistuivat kahden vuoden sisällä.

Lievästi koholla olevan tyreoglobuliiniarvon selvä nousu viittaa makroskooppiseen tautiin, joka usein näkyy hyvin ultraäänitutkimuksessa. Jos potilaan tyreoglobuliini on hieman koholla mutta pysyy ennallaan koko viiden vuoden seurannan ajan, voimme kaulan ultraäänitutkimuksen lisäksi varmistaa Thyrogen-stimuloidulla kilpirauhaskartalla, että potilas on varmasti syöpävapaa ennen kun seuranta siirtyy perusterveydenhuoltoon. Jos näissä tutkimuksissa ei löydy makroskooppista tautia, mutta stimuloitu TSH-arvo on suurempi kuin 2 mikrog/l, potilaalle annetaan radiojodihoitoa.

Lopuksi

Kaikilla potilailla pitäisi olla käytössään tavanomainen tyrokseeniannos, kun he siirtyvät seurantaan perus-

terveydenhuoltoon. Tyroksiiniresepti pitää joka tapauksessa uusia kerran vuodessa, joten sen yhteydessä on helppo tutkia terveysasemalla potilaan kilpirauhasarvot ja tyreoglobuliiniarvo sekä tunnustella kaula. Suosituksena on, että kaulan ultraäänitutkimuksia tehtäisiin ensin 2–3 vuoden välein ja kymmenen vuoden kuluttua viiden vuoden välein. Erikoissairaanhoidossa voitaisiin myös laatia seurantakortti helpottamaan kilpirauhassyöpöpotilaiden jatkoseurantaa avopuolella.

Potilas pitää lähettää takaisin erikoissairaanhoidoon, jos tyreoglobuliinipitoisuus nousee tai kaulan imusolmukkeesta ohutneulanäytteellä varmistettuna löytyy etäpesäke. Hanna Pelttarin tutkimuksessa on osoitettu,

että 10,3 prosentilla potilaista tauti uusii 16 vuoden seurannassa. Valtaosa (84,3 prosenttia) uusiutumista todetaan kymmenen vuoden sisällä primaarihoidosta.

Kirjallisuutta

Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C ym. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(8): e219–23.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR ym. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167–214.

Keskustelu

Päivi Kekäläinen, Pohjois-Karjalan keskussairaala: Onko tarpeen seurata mikrokarsinomia viiden vuoden ajan erikoissairaanhoidossa? Aiemmin oli puhetta, että 1–3 vuoden seuranta riittäisi.

Terveysportista löytyy laatimasi selkeä ohje avohoidon jatkoseurannasta, jossa TSH-arvon tavoitteena on viitevälin alaosa (alle 2 mU/l). Minusta on järkevää, että nimenomaan avohoitoon siirryttäessä on tällainen yhtenäinen selkeä haarukka, jonka mukaan seuranta on helppo toteuttaa.

Camilla Schalin-Jäntti, HUS: Hyvin kilttiä mikrokarsinomia sairastavat potilaat voidaan siirtää avohoidon seurantaan jo aikaisemmin.

Minusta voisi olla ehkä helpompaa, että TSH-tavoite olisi noin 1. Me ohjeistamme muutenkin säätämään hypotyreoosissa tyroksiiniannoksen niin, että TSH on 1–2. Näin on puhuttu myös kansainvälisissä kilpirauhaskokouksissa.

Leena Moilanen, KYS: Seurataanko esimerkiksi rintasyöpöpotilaita koko loppuelämän ajan, kuten me ohjeistamme seuraamaan kilpirauhassyöpöpotilaita? Jos meillä on esimerkiksi keskisuuren riskin potilas, pitääkö häntä seurata vielä kymmenen vuoden jälkeen joka viiden vuoden välein ultraäänellä? Kuinka pitkään näitä potilaita pitää seurata, jos heidät on katsottu tautivapaiksi?

Camilla Schalin-Jäntti, HUS: Nämä potilaat tarvitsevat joka tapauksessa tyroksiinia, joten he joutuvat kuitenkin käymään kerran vuodessa lääkärissä. Siksi heidän tilanteensa on vähän erilainen kuin rintasyöpöpotilailla.

Leena Moilanen, KYS: Terveyskeskuslääkärit uusivat usein reseptit näkemättä potilasta.

Heikki Joensuu, HUS: Rintasyövässä todetaan myös myöhäisiä uusiutumia, mutta ne ovat käytännössä harvinaisia 15 ensimmäisen seurantavuoden jälkeen. Emme silti seuraa rintasyöpöpotilaita niin pitkään muutaman myöhäisen uusiutuman takia. Kukaan ei ole osoittanut, että tällaisesta seurannasta olisi hyötyä, vaan siitä voi olla pikemminkin haittaa, kun potilaille tehdään toistuvia tutkimuksia. Ainoastaan parin vuoden välein tehtävästä mammoografiasta on hyötyä. Rintasyöpöpotilaat vapautetaan seurannasta jossakin vaiheessa.

Seija Grønman, TYKS: Se on hyvä, että keskustelemme myös erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon yhteistyöstä, koska me hoidamme ja seuraamme näitä potilaita yhdessä. On tärkeä saada hoitoreitit kuntoon ja selkeät ohjeet seurantaan. Myös siihen pitää kiinnittää huomiota, että perusterveydenhuollossa on riittävät resurssit syöpöpotilaiden seurantaan.

Mirja Tiikkanen, HUS: Olisin kysynyt niiden mikrokarsinomien seurannasta leikkauksen jälkeen, jotka ovat saaneet radiojodiablaatiohoitoa. Milloin on parasta ottaa basaalityreoglobuliini, jota seurataan? Onko hyvä aika kolme kuukautta, puoli vuotta vai vuosi leikkauksen jälkeen?

Camilla Schalin-Jäntti, HUS: Seurantakäynti kerran vuodessa riittää. Basaalityreoglobuliinia ei pidä ottaa liian aikaisin, koska se laskee hiljalleen leikkauksen jälkeen. Kuukauden kuluttua leikkauksesta se on todennäköisesti vielä koholla.

Päivi Kekäläinen, Pohjois-Karjalan keskussairaala: Perusterveydenhuollon lääkärit seuraavat Terveysporttia ja etsivät sieltä ohjeita ja alueellisia hoitoketjuja. Olennaista on, että ohjeet ovat hyvin helposti saatavilla.



*Erikoislääkäri
Hanna Peltari
Kustannus Oy Duodecim*

Erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidon onnistuminen

Syöpätautien hoidon tulosta mitataan monin eri tavoin. Annetun hoidon tehoa mitataan objektiivisesti määrittämällä taudin käyttäytymistä ajassa: hoidon jälkeisen tautivapaan ajan, etenemisvapaan ajan tai elossaoloajan pituutta. Parantumiseen tähtäävän hoidon tehon mittarit ovat objektiivisia ja oireita lievittävän hoidon tuloksen mittarit useammin subjektiivisia. Laajemmin hoidon onnistumisen mittarina voidaan pitää tuotetun terveyden määrä.

Erilaistuneen kilpirauhassyövän erityispiirteet tulee huomioida, kun arvioidaan sen hoidon onnistumista. Papillaarinen ja follikulaarinen kilpirauhassyöpä etenevät usein hitaasti, joten uusiutumia voi ilmaantua vielä kymmenien vuosien kuluttua primaarihoidosta. Lisäksi sairastumisilla on poikkeuksellisen suuri merkitys syöpäspesifiseen kuolemanriskiin; nuorena sairastuneilla on hyvin pieni riski kuolla erilaistuneeseen kilpirauhas-syöpään, vaikka heillä olisi etäpesäkkeitä tai uusiutumia. Kaikki alle 45-vuotiaana sairastuneet kuuluvatkin TNM-luokkaan I tai II. Siihen kuuluvat myös ne alle 45-vuotiaat potilaat, joiden tauti on lähettänyt etäpesäkkeitä kaulan ulkopuolelle jo diagnoosivaiheessa. Hoito ja seuranta ovat elinikäisiä, koska puuttuvaa kilpirauhashormonia korvataan koko eliniän ja oikea annoksen varmistamiseen kuuluvat myös kliiniset tutkimukset.

Hoidetun erilaistuneen kilpirauhassyövän ennuste on useimmiten erinomainen. Tautiin sairastuneen odotettavissa oleva elinikä on sama kuin muun väestön. Kilpirauhasen poistoleikkaus ja leikkauksen jälkeinen radiojodihoito ovat hoidon vakiintuneet kulmakivet. Optimaalisesta leikkaushoidon laajuudesta, radiojodihoidon indikaatioista ja niiden vaikutuksesta ennusteeseen ei vallitse tällä hetkellä yksimielisyyttä. Myös siitä keskustellaan, tarvitsevatko ne potilaat hoitoa, joiden kilpirauhassyöpään ei liity aggressiivisia piirteitä.

Ydinasiat

- Hoidon tavoitteena on parantaa tauti. Primaarihoidon onnistuminen arvioidaan kliinisen tutkimuksen lisäksi kaulan ultraäänitutkimuksella, määrittämällä stimuloitu seerumin tyreoglobuliinipitoisuus ja tekemällä tarvittaessa radiojodigammakuvaus.
- Hoitojen avulla tuotettua terveyttä voidaan mitata muun muassa potilaan kokeman terveyteen liittyvän elämänlaadun muutoksena tai sen säilymisenä.
- Oman tutkimukseni mukaan erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien hoitotulokset olivat hyvät ja kansainvälisesti vertailukelpoiset. Myös seuranta oli onnistunutta.
- Hoitotulosten arvioimisen avulla voidaan ohjata resursseja ja toimintaa siten, että asioiden oikein tekemisen lisäksi teemme oikeita asioita ja oikeaan aikaan.

Primaarihoidon valintaa ja seurantaa ohjaamaan on kehitetty ennusteellisia työkaluja, jotka perustuvat diagnoosivaiheen tietoihin potilaasta ja kasvaimesta. Nämä ennusteluokitukset on yleensä validoitu käyttämällä syöpäkuolleisuutta ensisijaisena päätetapahtumana, kuten TNM-luokituksessa. Tällä hetkellä kertyy lisääntyvästi näyttöä siitä, että vaste primaarihoidolle korreloi taudin myöhempään uusiutumiseen. Tätä hoitovasteen arviota käytetään jo seurantaa ohjaavana ennustetekijänä.

Hoidon onnistumisen mittaaminen

Erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidon tavoite on aina paraneminen. Primaarihoidon onnistuminen

arvioidaan kliinisen tutkimuksen lisäksi kaulan ultraäänitutkimuksella, määrittämällä stimuloitu seerumin tyreoglobuliinipitoisuus (Tg) ja tarvittaessa tekemällä radiojodigammakuvaus. Hoidon pitkän aikavälin onnistumista arvioidaan muun muassa taudin uusiutumien, taudin aiheuttamien kuolemien, annettujen uusinta-hoitojen ja tehtyjen uusintaleikkausten määrän avulla.

Uusiutumien ja niiden hoitamisen mahdollisuudet kuvaavat myös erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidon onnistumista. Seurannan toimivuus on tärkeä mittari. Seurannan pitää pystyä sulkemaan pois uusiutumien valtaosalla seurattavista potilaista ja samalla löytää uusiutumien riittävän herkästi. Nykyään potilaat jaetaan primaarihoidon tulosten perusteella kolmeen ennusteellaan erilaiseen ryhmään: syöpää ei ole, voi olla tai on jäljellä. Potilaita seurataan yleensä erikoissairaanhoidon poliklinikalla viisi vuotta, minkä jälkeen syövästä vapaat potilaat siirretään perusterveydenhuollon seurantaan.

Hoidon pitkäaikaisvaikutukset ja niiden vaikutukset potilaan kokemaan elämänlaatuun on tärkeä tuntee, koska yhä isompi osa potilaista elää yhä pidempään hoitojen jälkeen. Tuotettua terveyttä voidaan mitata muun muassa potilaan kokeman, terveyteen liittyvän elämänlaadun muutoksena tai sen säilymisinä. Elämänlaatua on hankala mitata, koska se on yksilöllinen kokemus. Yleensä sillä tarkoitetaan yksilön toimintakykyä ja hyvinvoinnin kokemusta elämän eri osa-alueilla. Käytössä on sairausspesifisiä ja yleisiä mittareita, joiden ominaisuudet vaihtelevat esimerkiksi herkkyyden suhteen.

15D® on Suomessa kehitetty yleinen terveyteen liittyvän elämänlaadun mittari. Mittari koostuu 15 viiteen tasoon jaetusta ulottuvuudesta, joita ovat liikuntakyky, näkö, kuulo, hengitys, nukkuminen, syöminen, puhuminen, eritystoiminta, tavanomaiset toiminnot, henkinen toiminta, vaivat ja oireet, masentuneisuus, ahdistuneisuus, energisyys ja sukupuolielämä. Vastausten perusteella saadaan käsitys terveyteen liittyvän elämänlaadun tilasta graafisena profiilina tai indeksilukuna. Tuloksia voidaan myös verrata esimerkiksi vertailuväestön tuloksiin tai saman potilaan tuloksiin ennen interventiota. Etenkin kun kyseessä on oireeton tauti, hoitojen mahdollisten haittojen huomioiminen on perusteltua, kun arvioidaan hoitotulosta.

Kansainväliset tutkimukset

Erilaistuneesta kilpirauhassyövästä ei ole julkaistu laajoja satunnaistettuja hoitotutkimuksia, mutta retrospektiivisiä aineistoja on saatavilla. Aineistosta riippuen uusiutumien on kumulatiivisesti todettu 10–40 prosentilla potilaista. Suurimmat julkaistut aineistot ovat populaatio- ja rekisteritutkimuksia.

Esimerkiksi Mayo-klinikassa Yhdysvalloissa on seurattu papillaarista kilpirauhassyöpää sairastavia potilaita

vuodesta 1940 lähtien ja vuonna 2000 julkaistiin 2 500 potilaan seuranta-aineisto. Siinä kuolleisuutena ja uusiutumina mitattu hoidon tulos korreloi muun muassa hoitovuosisikymmenen, primaarileikkauksen laajuuden ja diagnoosivaiheen ennusteellisen luokituksen kanssa. Kumulatiivisesti uusiutuma todettiin 14 prosentilla potilaista, kun seuranta oli jatkunut 25 vuotta.

Vuonna 2007 julkaistussa yhdysvaltalaisessa yli 50 000 potilaan rekisteripohjaisessa tutkimuksessa papillaarisen syövän kumulatiivinen uusiutumisprosentti oli 5,7 prosenttia viiden vuoden aikana ja 9,4 prosenttia kymmenen vuoden aikana. Uusiutumien esiintyminen korreloi kasvaimen kokoon, mutta ei esimerkiksi leikkauksen laajuuteen.

Hoidon onnistuminen Suomessa

Suomessa vuosittain todettavista noin 400 kilpirauhassyövästä 85–95 prosenttia on follikulaarisista soluista peräisin olevia papillaarisia ja follikulaarisia syöpiä.

Omassa tutkimuksessa selvitin retrospektiivisesti 495:n papillaarista tai follikulaarista kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan hoidon tuloksen. Kaikki potilaat kuuluivat alkutilanteen perusteella hyvän ennusteen ryhmään (TNM-luokka I tai II) ja olivat saaneet alkuhoidon yhtenäisillä kriteereillä Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 1983–1997. Hoitoon oli kuulunut kilpirauhasen poistoleikkaus ja leikkauksen jälkeinen radiojodiablaatiohoito, ellei vasta-aiheita todettu. Seuranta toteutettiin vuosittain kontrolloimalla kliinisen tutkimuksen ohella seerumin merkkiainepitoisuus (Tg) ja tekemällä kaulan alueen kaikukuvaus kahden vuoden välein.

Aineisto edusti ikä- ja sukupuolijakaumaltaan erilais-tuneelle kilpirauhassyöväälle tyypillistä potilasjoukkoa. Sairastumisen mediaani-ikä oli 39 vuotta ja 83,8 prosenttia potilaista oli naisia. Kasvaimista valtaosa (93 prosenttia) oli papillaarisia, noin 7 prosenttia follikulaarisia ja 0,1 prosenttia muita. Kasvaimet olivat kooltaan pieniä (mediaani 1,8 cm). Kaulan imusolmukkeista oli löydetty diagnoosivaiheessa etäpesäke 12,5 prosentilta potilaista, minkä lisäksi yhdellä potilaalla oli ollut etäpesäke kauempana. Täydellinen tai lähes täydellinen kilpirauhasen poisto oli tehty 95 prosentille potilaista ja 80 prosenttia oli saanut leikkauksen jälkeisen radiojodiablaatiohoidon.

Tutkimuskohortin seuranta-ajan mediaani oli 16 vuotta (10–24 vuotta). Tänä aikana 51 potilaan tauti uusiutui ja yksi potilas kuoli kilpirauhassyöpään. Valtaosa uusiutumista havaittiin normaalissa seurantatutkimuksessa: kaulan ultraäänitutkimuksessa tai tyreoglobuliinin nousuna. Kaulan ultraäänitutkimus onkin tänä päivänä hoitosuosituksissa hyvän ennusteen potilaiden ensisijainen seurantatutkimusmenetelmä.

Tutkimuksessa selvitimme tekijöitä, jotka ennustaisivat itsenäisesti taudin uusiutumista. Tällaisia tekijöitä olivat leikkauksen ja radiojodihoidon jälkeen mitattu kohonnut tyreoglobuliinipitoisuus (kerroinsuhde (OR) 3,72, luottamusväli (CI) 1,71–8,05, $p = 0,0009$) sekä kasvaimen leikkauksessa tai mikroskooppitutkimuksessa todettu paikallisesti infiltroiva kasvutapa (OR 2,66, CI 1,03–6,90, $p = 0,04$).

Kilpirauhassyövän ja sen hoidon vaikutusta potilaiden kokemaan elämänlaatuun tutkittiin 15D®-menetelmällä, kun seuranta-ajan mediaani oli 12 vuotta ja primaarihoidosta oli kulunut vähintään 5 vuotta. Terveysteen liittyvä elämänlaatu oli säilynyt samalla tasolla kuin samanikäisillä suomalaisilla eikä kliinisesti tai tilastollisesti merkitsevää eroa todettu. Yksittäisistä ulottuvuuksista kilpirauhassyöpöpotilailla oli huonompi indeksi ainoastaan nukkumisessa ($p = 0,001$), puhumisessa ($p = 0,002$) ja ahdistuneisuudessa ($p = 0,012$) ja vertailuväestöä parempi indeksi vaivojen ja oireiden kokemisessa ($p < 0,001$).

Hoitotuloksen arviointi on tärkeää

Toteutetun hoidon tulokset olivat Meilahden aineistossa hyvät ja kansainvälisesti vertailukelpoiset. Erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden seuranta oli onnistunutta. Seurantajärjestelmä on pystynyt poimimaan uusiutumat herkästi ja käytetyt tutkimukset ovat olleet potilaille helppoja ja kustannuksiltaan vaihtoehtoja pienempiä. Uusimmat kansainväliset hoitosuosituksot ohjeistavat pienen riskin potilaiden seurantaa samojen periaatteiden mukaisesti. Aktiivisten hoitojen jälkeen terveyteen liittyvä elämänlaatu on säilynyt hyvänä ja vertautuu samanikäiseen suomalaisväestöön. Kun laaditaan erilaistuneen kilpirauhassyövän hoitoa ja seurantaa koskevia suosituksia, radiojodihoidon mahdollisesti liittyvät pitkäaikaishaitat tulee huomioida.

Hoitotulosten arvio on terveydenhuollon toiminnan laadun mittaamisen työkalu. Sen avulla voidaan ohjata resursseja ja toimintaa siten, että asioiden oikein tekemisen lisäksi teemme oikeita asioita ja oikeaan aikaan.

Kirjallisuutta

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY ym. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 375–84.

Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo clinic experience of treating 2512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002; 113: 241–60.

Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447–63.

Pelttari H, Laitinen K, Schalin-Jäntti C, Välimäki MJ. Long-term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(2): 323–31.

Pelttari H, Sintonen H, Schalin-Jäntti C, Välimäki MJ. Health-related quality of life in long-term follow-up of patients with cured TNM Stage I or II differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(3): 493–7.

Pelttari H, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Schalin-Jäntti C. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(5): 757–63.

Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: Properties and applications. *Ann Med* 2001; 33: 328–36.

Suomen Syöpärekisteri, osoitteessa www.cancer.fi/syoparekisteri.

Sessio IV Kilpirauhassyövän uusiutuman hoito



*Puheenjohtajana
professori Heikki Joensuu*

Yksittäisten imusolmukkeiden poisto vai kauladissektio? 50

Dosentti Kimmo Mäkinen, KYS Kirurgian klinikka

Kilpirauhassyövän uudet lääkkeet 54

Erikoislääkäri Maria Lapela, TYKS

Aggressiiviset kilpirauhassyövät 59

Dosentti Arja Jukkola-Vuorinen, OYS



*Dosentti
Kimmo Mäkinen
KYS Sydänkeskus*

Yksittäisten imusolmukkeiden poisto vai kauladissekto?

Artikkelissa käsitellään follikulaarisista soluista peräisin olevien erilaistuneen papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän uusiutuman kirurgista hoitoa. Medullaarista kilpirauhassyöpää en käsittele, koska sen uusiutumalla on selkeä ennusteellinen vaikutus.

Kilpirauhassyövän uusiutuma voidaan jakaa paikalliseen, kaulan alueelle (*locoregional*) rajoittuvaan tai distaaliiseen, etäpesäkkeitä lähettäneeseen tautiin. Edelleen voidaan erottaa uusima, joka ilmenee yli kuusi kuukautta primaarihoidon jälkeen ja pysyvä (*persistent*) tauti, joka ilmenee tätä aikaisemmin. Kaulan alueen imusolmukealueet voidaan jakaa karkeasti sentraaliseen ja lateraaliiseen alueeseen, mutta yleisemmin on käytössä tarkempi jako I–VII imusolmukealueisiin (kuva 1).

Papillaarisen kilpirauhassyövän pienissä (alle 1 cm) mikrokarsinoomissa havaitaan 37–64 prosentissa keskeisellä kaula-alueella (taso VI) olevia mikroskooppisia etäpesäkkeitä imusolmukkeissa ja vastaavasti lateraalissa alueella jopa 45 prosentissa (taso II–V). Lähtökohtaisesti kliininen N0-tauti on siis pN1a/pN1b-tauti. Imusolmukkeissa olevista etäpesäkkeistä huolimatta tällaisen taudin uusiutumisriski on vain 2–6 prosenttia.

Jos kaikki syöpätapaukset huomioidaan, hoidetun papillaarisen kilpirauhassyövän uusiutumisriski on 15–30 prosenttia. Mazzaferri ja Jhiangin (1994) mukaan uusiutumisriski on noin 30 prosenttia, jos seuranta jatketaan 30 vuotta. Papillaarisen syövän aiheuttama kuolleisuus on 6 prosenttia ja follikulaarisen syövän 10 prosenttia vastaavana ajanjaksona. Verburgin ym. (2013) mukaan odotettavissa oleva elinikä on lyhyempi yli 45-vuotiailla, joiden syöpä on levinnyt paikallisesti laajalle tai joilla on etäpesäkkeitä kaulan lateraalissa imusolmukkeissa tai etäämmällä.

Papillaarinen sekä vähäisemmässä määrin myös follikulaarinen kilpirauhassyöpä leviää jo varhain imusolmuk-

Ydinasiat

- Erilaistuneen kilpirauhassyövän imusolmukkeissa ilmenevän uusiman hoito on ensisijaisesti imusolmukealueen ja -alueiden dissektio.
- Dissektion laajuus on arvioitava tapauskohtaisesti ja huomiotava myös potilaan tautiin liittyvä riskikategoria.
- Node picking -tekniikkaa voidaan käyttää, kun uusima on aiemmin dissekoidulla alueella tai potilaan yleistila ei salli laajempaa toimenpidettä. Se on perusteltu myös hyvän ennusteen taudissa.

keisiin, joista yleensä todetaan taudin kliininen uusima. Taudin uusiutumiseen vaikuttavia tekijöitä ovat potilaan ikä, miessukupuoli, alkuperäisen kasvaimen koko ja histologinen alatyypä, geneettiset muutokset (esim. BRAF-mutaatio), kasvu kilpirauhaskapselin ulkopuolelle ja etäpesäkkeitä sisältävien imusolmukkeiden lukumäärä.

Kilpirauhassyövän imusolmukkeissa ilmenevän uusiman hoito on lähtökohtaisesti kirurginen eli kasvainkudos pyritään poistamaan mahdollisimman tarkasti. Vertailevia tutkimuksia uusiutuneen taudin eri hoitomuodoista tai imusolmukkeiden poiston laajuudesta ja niiden vaikutuksesta ennusteeseen ei ole olemassa.

Kirurgisen hoidon menetelmät

Ennen kirurgisen hoidon valintaa on selvitettävä tietyt kysymykset (taulukko 1). Erilaistuneen kilpirauhaskarsinooman uusiman hoidossa näihin kysymyksiin ei löydy tutkimustietoon perustuvia yksiselitteisiä vastauksia.



Kuva 1. Imusolmukedissektioissa tavallisimmin käytetty tasojen numerointi.

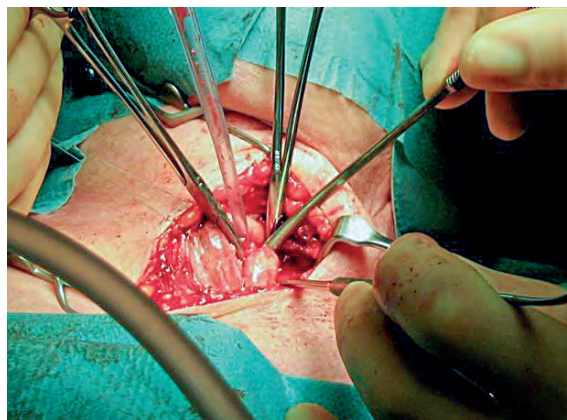
Kaulan alueen imusolmukkeissa esiintyvän pysyvän tai uusiutuneen taudin kirurgisessa hoidossa on käytetty erilaisia dissektioita ja resektioita. Radikaali kaulan dissektio (*traditional radical lymph node dissection*) tarkoittaa systemaattista, laaja-alaista imusolmukkeiden poistoa sekä jugularis-laskimon, accessorius-hermon ja sternokleidomastoideus-lihaksen resektiota. Modifioitu radikaali dissektio on hieman kevyempi menetelmä, jossa puhdistetaan systemaattisesti imusolmukealueet mutta säästetään muut kudokset. Selektiivinen kaulan alueen dissektio (*selective compartment oriented dissection*) kohdistuu vain tiettyihin imusolmukealueisiin. Kevyin leikkausmenetelmä on *node* tai *berry picking* -resektio, jossa poistetaan vain poikkeavat, suurentuneet imusolmukkeet.

Leikkausmenetelmää ei voi valita sellaisten satunnaisesti tutkusten perusteella, jotka ovat selvittäneet menetelmän vaikutusta syöpään liittyvään kuolleisuuteen. Tällaisten tutkimusten tekeminen vaatisi tuhansia potilaita ja kymmenien vuosien seurannan. Imusolmukkeissa olevien etäpesäkkeiden vuoksi tehtyjen leikkausten vastetta ja turvallisuutta on arvioitu pääasiassa retrospektiivisistä sarjoista. Päätetapahtumina on seurattu muun muassa taudin uusimista, distaalisia etäpesäkkeitä, tyreoglobuliinitason muutosta sekä äänihuulihermon vaurion ja hypoparatyreoosin riskiä.

Nykyinen kirjallisuus suosittelee erilaistuneen kilpirauhassyövän etäpesäkkeisten rauhasen poistoa, joka

Taulukko 1. Asiat, jotka on syytä ottaa huomioon, kun suunnitellaan kirurgista hoitoa.

1. Mikä on tutkimusten perusteella paras kirurgisen hoidon muoto?
2. Miten arvioidaan ja mitataan kirurgisen hoidon vaste? Tautivapaa ennuste, toimenpiteen vaikutus tautiin liittyvään kuolleisuuteen tai elämänlaatuun, uusintaleikkauksen riski vai vaikutus potilaan tyreoglobuliinipitoisuuteen?
3. Miten turvallista kirurginen hoito on?
4. Mitä tutkimustietoa on taudin ennusteesta ilman kirurgista hoitoa?



Kuva 2. Paikallisen imusolmukkeen poisto *node picking* -tekniikalla.

perustuu selektiiviseen tai modifioituun radikaaliin kaulan alueen dissektioon. Ensijainen toimenpide on lateraalinen kauladissektio, jos potilaalta todetaan etäpesäkkeisiä imusolmukkeita jugularis-laskimon alueella, eikä hänelle ole tehty aiemmin lateraalista imusolmukedissektiota. Dissektion laajuudesta on kuitenkin eriäviä mielipiteitä. Voi kysyä, onko esimerkiksi I tason dissektiolle perusteita, jos tällä alueella ei ole kliinistä tautia. Lateraalissa dissektiossa Caron ja Clark (2005) suosittavatkin tasojen III ja IV *en bloc* -poistoa ja tasojen I, II ja V dissektiota vain, jos näillä alueilla on kliininen etäpesäkkeinen tauti. Stack ym. (2012) on vastaavasti suositellut tasojen IIA, III, IV ja VB dissektiota, jos uusiutuma on kaulan lateraalipuolella.

Dissektioleikkauksella katsotaan olevan edullinen vaikutus taudin uusiutumisen riskiin, kun sitä verrataan pelkkään paikalliseen imusolmukkeiden poistoon. Kohara ym. (1993) on suositellut laajaa dissektiota myös sen vuoksi, että laajempi toimenpide parantaisi uusiutuneen syövän ennustetta.

Imusolmukealueen ensimmäisenä toimenpiteenä ei yleensä suositeta *node picking* -menetelmää. Jos taudin uusima on jo aiemmin anatomisesti dissekoidulla alueella, on huomioitava uusintaleikkaukseen liittyvät riskit, ja tällaisessa tilanteessa paikallinen *node picking* -toimenpide on perusteltu (kuva 2).

Osa kirurgeista on kannattanut *node picking* -menetelmää laajemminkin. Heidän perustelunaan on, että imusolmukkeissa olevilla etäpesäkkeillä tai niiden poiston laajuudella ei ole oleellista vaikutusta ennusteeseen. Yksittäisten imusolmukkeiden poisto rasittaa potilasta vähemmän ja sisältää vähemmän riskejä kuin laaja dissektio. Sen takia arpisissa olosuhteissa hyväksytään paikalliset imusolmukkeiden poistot, vaikka lähtökohtana on systemaattinen imusolmukealueen tyhjennys.

Leikkaukseen liittyvät riskit

Uusintaleikkaukseen liittyy aina suurentunut komplikaatoriski. Systemaattinen dissektio on modifioitunakin potilaalle raskas toimenpide, johon liittyy laajuutensa vuoksi enemmän riskejä kuin valikoituun tietylle alueelle kohdistettuun dissektioon tai paikalliseen *node picking* -toimenpiteeseen. Dissektion tasosta ja tutkimuksista riippuen komplikaatioita ovat muun muassa pysyvä hypoparatyreoosi (5–9 prosentilla), äänihuulihermon vaurio (1–4 prosentilla), haavan paranemishäiriöt (6 prosentilla), vuodot, henkitorven ja ruokatorven vauriot, accesorius-hermon, sympaattisen hermorungon ja kaulan hermopunoksen vauriot sekä imusuoniston vauriot.

Leikkaavien yksiköiden on seurattava kirurgisen hoidon tuloksia, koska erityisesti hyvän ennusteen taudeissa komplikaatioiden määrä on tärkeä leikkaushoidon oikeutukseen vaikuttava tekijä. Lienee selvää, että paikallinen, kohdistettu *node picking* -toimenpide on potilaalle kevyempi ja turvallisempi toimenpide kuin laaja-alainen dissektio.

Ennuste

Vertailevaa tutkimusta *node picking* - ja dissektio-menetelmien vaikutuksesta uusiman ennusteeseen ei ole. Uusintaleikkauksen vaikutusta on yleensäkin vaikea arvioida, koska potilaiden pitkäaikaisennuste on hyvä, he saavat muita tehokkaita hoitoja, leikkausmenetelmien sisällä on huomattavaa vaihtelua ja histologiset alatyypit vaikuttavat taudin käyttäytymiseen.

Claymanin ym. (2011) mukaan sentraalisen alueen etäpesäkkeiden vuoksi leikattujen potilaiden 10-vuotisennuste oli alle 45-vuotiailla 99 prosenttia ja yli 45-vuotiailla 78 prosenttia. Näistä potilaista 15 prosentilla oli diagnoosi- tai leikkaushetkellä distaalisia etäpesäkkeitä ja niitä tuli seuranta-aikana lisää 8 prosentille. Kaikille tutkimuspotilaille tehtiin VI ja VII alueiden dissektio. Taudin uusiutumisen riskin kannalta ainoa merkittävä tekijä oli poistetussa resekaatissa todettu pahanlaatuinen jäännös kilpirauhaskudosta. Esimerkiksi poistettujen imusolmukkeiden määrä ja koko tai kapselin ulkopuolinen kasvu eivät olleet yhteydessä taudin uusiutumiseen dissektion jälkeen.

Potilaiden iän vaikutus imusolmukkeisiin etäpesäkkeitä lähettäneen taudin ennusteeseen on vahvistettu myös suomalaisessa tutkimuksessa. Tutkimuksessa ei vertailtu uusiutuman hoitomuotoja, mutta sen mukaan alle 45-vuotiaiden potilaiden ennuste oli erinomainen: kymmenen vuoden kuluttua kaikki potilaat olivat elossa.

Kirjallisuutta

Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: Surgical management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 311–22.

Clayman GL, Agarwal G, Edeiken BS ym. Long-term outcome of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011; 21: 1309–16.

Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T ym. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocrine J; Advance Publication* 2012.

Kohara N ym. Surgical treatment of recurrent thyroid carcinoma after primary resection (in Japanese). *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1993; 94: 847–52.

Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418–28.

Ricarte-Filho J, Ganly I, Rivera M ym. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinical relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension. *Thyroid* 2012; 22: 575–84.

Ruggiero FP, Fedok FG. Outcomes in reoperative thyroid cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; 41: 1261–8.

Stack BC, Ferris RL, Goldenberg D ym. American thyroid association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22: 501–8.

Verburg FA, Mäder U, Tanase K ym. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients > 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrin Metab* 2013; 98: 172–80.

Voutilainen PE, Multanen MM, Leppäniemi AK ym. Prognosis after lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma depends on age. *Thyroid* 2001; 11: 953–7.

Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K ym. Prognosis after reoperation for local recurrence of papillary thyroid carcinoma. *Surg Today* 2004; 34: 891–5.

Keskustelu

Caj Haglund, HUS: Aiemmin puhuimme siitä, että kilpirauhaskirurgia pitäisi keskittää yhä harvempien kirurgien käsiin, jotta laatu paranisi. Kenen pitäisi tehdä kauladissektioita – endokriinisten kirurgien, korvalääkärien vai plastiikkakirurgien?

Kimmo Mäkinen, KYS: Ainakaan maalaiskirurgien ei kannata ryhtyä tekemään kauladissektiota. Me olemme hoitaneet ne thorax- ja verisuonikirurgien ja korvalääkäreiden yhteistyönä, ja se on toiminut hyvin.

Paula Kujala, FIMLAB: Annatteko te myös patologeille standardoidun lähetteen?

Kimmo Mäkinen, KYS: Ei, käytämme strukturoitua kaavaa vain vastauksissa.

Pirjo Evesti, TYKS: Oletko tehnyt esittelemäsi järjestelmän itse vai oletteko käyttäneet apuna atk-ihmisiä? Jos olette tehneet tämän itse, olisiko se mahdollista saada myös meille käyttöön?

Kimmo Mäkinen, KYS: Tämä järjestelmä on toiminut meillä nyt kaksi vuotta, ja sitä kehitetään koko ajan. Minun tavoitteenani on saada kaikki oman alueeni toimenpiteet koko erä-alueella yhteen rekisteriin. Tämä on tulossa nettipohjaiseksi ja minulle on luvattu, että jo tulevana keväänä Keski-Suomen keskussairaala ja Mikkelin keskussairaala saavat tämän saman järjestelmän käyttöön.

Tämä ei ole bisnestä, vaan haluamme kriittisesti tarkastella omaa työtämme ja taata potilaille parhaan mahdollisen hoidon. Jos tämä onnistuu, tervetuloa tutustumaan ohjelmaan Kuopioon.

Seija Grénman, TYKS: Loistavaa, että olette tehneet tuollaisen systeemin. Nyt se pitäisi saada valtakunnalliseksi ja Syöpärekisterin yhteyteen, jotta emme tee monenlaisia yksittäisiä rekistereitä.



Erikoislääkäri
Maria Lapela
TYKS

Kilpirauhassyövän uudet lääkkeet

Etäpesäkkeisen medullaarisen kilpirauhassyövän ensisijainen hoito on leikkaus. Hoitovaihtoehdot ovat olleet vähissä, ellei leikkaus ole ollut mahdollinen. Lähinnä doksorubisiiniin perustuvilla solunsalpaajahoidoilla on saatu 5–20 prosentin hoitovasteita, mutta vasteet ovat olleet hyvin lyhytkestoisia, usein vain muutamia kuukausia.

Etäpesäkkeistä erilaistunutta kilpirauhassyöpää hoidetaan ensisijaisesti radiojodihoidolla, ellei leikkaukselle ole perusteita. Osa etäpesäkkeistä saattaa kuitenkin olla jo primaaristi jodia keräämätöntä ja osa muuttuu radiojodille vastustuskykyiseksi, kun tauti etenee. Tällöin tautia on yritetty jarrutella solunsalpaajilla, mutta laihoihin tuloksin.

Kilpirauhassyöpä ja molekyylibiologia

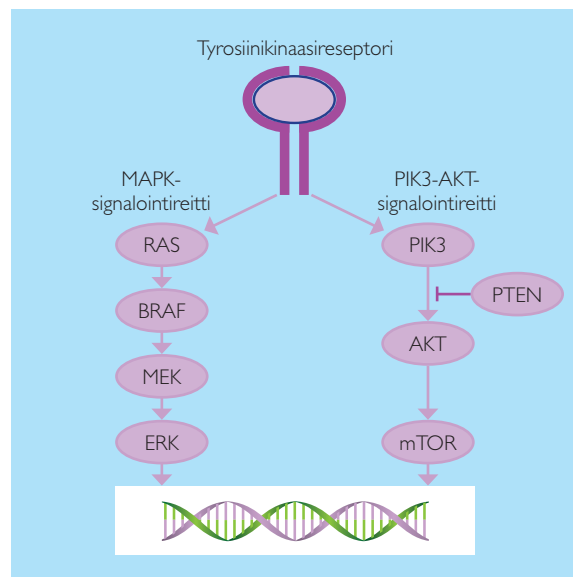
Kun syövän molekyyli tutkimukset kehittyivät, myös kilpirauhassyövästä löytyi geenivirheitä ja poikkeamia signaalintireiteissä (kuva 1). Lähes kaikista perinnöllisistä ja noin 45 prosentista sporadisista medullaarisista kilpirauhassyövästä on löydetty RET-proto-onkogenea aktivoivia mutaatioita.

Erilaistuneessa kilpirauhassyövässä on osoitettu muutoksia RAS/RAF/MAPK-intrasellulaarisissa signaalireiteissä: papillaarisessa karsinoomassa *RET/PTC*-geenin uudelleenjärjestäytymistä ja *BRAF*-geenin aktivoivaa V600E-mutaatiota sekä follikulaarisessa karsinoomassa RAS-mutaatioita.

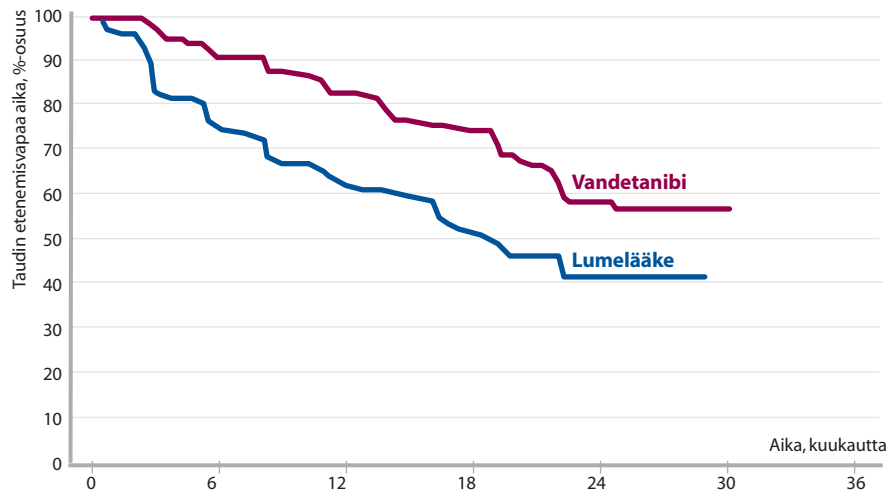
Kasvutekijöiden signaalireittien muutoksilla on myös merkitystä kilpirauhassyövän patogeneesissä. Erityisen tärkeitä ovat verisuoni- (VEGF), epidermaali- (EGF), fibroblasti- (FGF) ja verihiutalekasvutekijät (PDGF) ja niiden reseptorit.

Ydinasiat

- Leikkaukseen soveltumattoman etäpesäkkeisen kilpirauhassyövän hoitovaihtoehdot ovat olleet vähäisiä.
- Vandetanibi on hyväksytty Suomessa aggressiivista ja oireista medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille, joiden paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä sairautta ei voi hoitaa leikkauksella.
- Kabotsantinibi on vuoden 2012 lopulla hyväksytty Yhdysvalloissa vastaavalla indikaatiolla.
- Muitakin kinaasineistäjiä sekä medullaarisen että erilaistuneen kilpirauhassyövän hoitoon on jo edennyt vaiheen 3 satunnaistettuihin, kontrolloituihin tutkimuksiin.



Kuva 1. Kilpirauhassyövän signaalintireittejä.



Kuva 2. Kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu tutkimus, jossa paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavat potilaat satunnaistettiin saamaan vandetanibia (300 mg päivittäin) tai lumelääkettä. Tutkimuksen päätemuuttuja oli taudin etenemisvapaa aika.

Kohdennetut lääkkeet

Solujen signaalireittien ja niiden muutosten tunnistaminen loi perusteet kohdennettujen hoitomuotojen kehittämiselle. Viime vuosina on saatu useiden eri syöpätautien hoitoon kasvutekijöiden ja signaaloinnin vasta-aineita ja estäjiä. Kilpirauhassyövässä tutkimukset ovat kohdistuneet etenkin tyrosiinikinaasin estäjiin.

Etäpesäkkeinen kilpirauhassyöpä etenee usein hitaasti ja tautitapauksia on lukumääräisesti varsin vähän, joten lääketutkimukset ovat haasteellisia. Toistaiseksi on julkaistu vain kaksi 3 vaiheen satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusta vandetanibin ja kabotsantinibin käytöstä medullaarisen kilpirauhassyövän hoitona. Vaiheen 2 tutkimuksissa on mukana usein sekä medullaarista että erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavia potilaita. Tehoa on nähty RET- ja VEGFR-estäjillä (sorafenibi, sunitinibi, motesanibi ja lenvatiibi), mutta myös aksitinibilla ja patsopanibilla, joilla ei ole RET-estovaikutusta.

Vandetanibi

Vandetanibi on tablettimuotoinen pienimolekulaarinen RET-estäjä, joka estää myös verisuoni- ja epidermaalikasvutekijäreseptoreja.

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 331 paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä sporadista tai perinnöllistä medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastavaa potilasta 23 maasta. Potilaiden kalsitoniniarvon tuli olla vähintään 500 pg/ml, mutta näyttöä taudin etenemisestä ei vaadittu. Potilaat satunnaistettiin saamaan 300 mg vandetanibia tai lumelääkettä päivittäin. Suurimmalla osalla (90 prosenttia) potilaista oli sporadinen tautimuoto ja 95 prosentilla oli etäpesäkkeitä. Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli etenemis-

vapaa elinaika (kuva 2). Hoitovastetutkimukset tehtiin 12 viikon välein ja ne arvioitiin keskitetysti Recist-kriteerien mukaisesti. Seuranta-aika oli 24 kuukautta.

Lumelääkeryhmässä etenemisvapaan elinajan mediaani oli 19,3 kuukautta. Vandetanibia saaneilla potilailla sitä ei vielä saavutettu, mutta sen arvioitiin olevan noin 30 kuukautta (riskisuhde 0,46, 95 %:n luottamusväli 0,31–0,69, $p < 0,001$). Vuoden kuluttua 83 prosenttia vandetanibia saaneista ja 63 prosenttia lumelääkettä saaneista potilaista oli elossa ilman taudin etenemistä.

Taudin edetessä potilailla oli mahdollisuus saada vandetanibia avoimen tutkimuksen puitteissa. Osittainen hoitovaste todettiin 45 prosentilla vandetanibia saaneista potilaista ja 13 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista ($p < 0,001$). Lumelääkkeitä saaneiden potilaiden hoitovasteet (12/13 potilaasta) tulivat vasta, kun he olivat siirtyneet saamaan vandetanibia.

Biokemiallista vastetta mitattiin kasvainmerkkiaineiden muutoksen avulla. Kalsitonini laski (vähintään 50 prosenttia alkuarvosta) 69 prosentilla vandetanibia saaneista potilaista ja karsinoembryonaalinen antigeeni (CEA) 52 prosentilla. Arvot muuttuivat vastaavasti vain 3 prosentilla ja 2 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista.

Vasteita saatiin riippumatta RET-mutaatiostatuksesta. RET-negatiivisia potilaita oli tutkimuksessa kuitenkin niin vähän, ettei varsinaista korrelaatiota voitu arvioida. Hoidon vaikutusta oireisiin tai elämänlaatuun ei selvitetty tarkemmin, mutta aika kivun pahenemiseen oli vandetanibia saaneilla pidempi (7,85 vs 3,25 kuukautta, riskisuhde 0,61, 95 %:n luottamusväli 0,43–0,87, $p = 0,006$).

Vandetanibin yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ripuli, ihottuma, pahoinvointi, uupumus, päänsärky ja veren-

paineen nousu. Lääkeannosta jouduttiin alentamaan 35 prosentilla potilaista ja 12 prosenttia keskeytti lääkityksen haittavaikutusten takia. Vandetanibi saattaa vaikuttaa myös sydämen sähköiseen toimintaan, ja asteen 3 QTc-ajan piteneminen nähtiin 8 prosentilla vandetanibia saaneista potilaista. Tyreotropiinitaso nousi 49 prosentilla potilaista. Vandetanibin puoliintumisaika on 19 päivää, mikä tulee huomioida haittavaikutuksia todettaessa.

Vandetanibia on tutkittu myös edenneessä erilaistuneessa kilpirauhassyövässä, joka ei reagoi radiojodihoitoon. Alustavasti julkaistussa satunnaistetussa tutkimuksessa 72 potilasta sai 300 mg vandetanibia päivässä ja 73 potilasta sai lumelääkettä. Vandetanibia saaneiden potilaiden etenemisvapaa elin aika oli merkittävästi pidempi (11 kuukautta) kuin lumelääkettä saaneiden (5,8 kuukautta) (riskisuhde 0,63, 95 %:n luottamusväli 0,43–0,92). Hoitovaste saavutettiin vain 8 prosentilla potilaista, mutta 57 prosentilla vandetanibia saaneista potilaista tauti stabiloitui yli kuuden kuukauden ajaksi.

Kabotsantinibi

Kabotsantinibi on pienimolekulaarinen RET-inhibiittori, joka estää myös MET- ja VEGFR-kinaaseja. Valmiste on kapselimuotoinen ja tutkimuksissa käytetty annos on 140 mg kerran päivässä jatkuvana hoitona.

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun ja lumenkontrolloituun tutkimukseen osallistui 330 potilasta, joilla oli etäpesäkkeinen tai paikallisesti edennyt leikkaukseen soveltumaton medullaarinen karsinooma. Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli taudin radiologisesti dokumentoitu eteneminen Recist-kriteerien mukaisesti edeltäneen 14 kuukauden aikana. Potilaat satunnaistettiin saamaan 140 mg kabotsantinibia tai lumelääkettä kerran päivässä. Ensisijainen pääte tapahtuma oli etenemisvapaa elin aika. Hoitovaste-tutkimukset tehtiin 12 viikon välein ja tulokset arvioitiin keskitetysti ja sokkoutetusti Recist-kriteerien mukaisesti.

Kabotsantinibia saaneet potilaat (214 potilasta) elivät tilastollisesti merkittävästi pidempään ilman taudin etenemistä (11,2 kuukautta) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (100 potilasta, 4 kuukautta, riskisuhde 0,28, 95 %:n luottamusväli 0,19–0,40, $p < 0,0001$). Vuoden kuluessa 47 prosenttia kabotsantinibia saaneista potilaista oli elossa ilman taudin etenemistä ja lumelääkettä saaneista potilaista 7 prosenttia. Osittainen hoitovaste todettiin 27 prosentilla kabotsantinibia saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkettä saaneella. Kokonaiselosaoloajan alustavassa arviossa ei todettu kuitenkaan tilastollisesti merkittävää eroa.

Kabotsantinibin aiheuttamista haittavaikutuksista yleisimmät (yli 25 prosentilla potilaista) olivat ripuli, suutulehdus, käsi- ja jalkaoireyhtymä, painonlasku, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, uupumus, hypertensio ja

vatsakipu. Asteen 3 haittoja todettiin yli 5 prosentilla potilaista. Näitä olivat ripuli, käsi- ja jalkaoireyhtymä, hypokalsemia, uupumus, hypertensio, suutulehdus ja ruokahaluttomuus. Annosta jouduttiin haittojen takia vähentämään 79 prosentilla potilaista, ja 16 prosentilla potilaista hoito keskeytettiin haittojen takia. Tyreotropiinin taso nousi 57 prosentilla potilaista, mutta QTc-ajan pitenemistä ei todettu. Lääkkeen käytössä tulee huomioida verenvuotojen ja perforaatioiden riski.

Sorafenibi

Sorafenibin kohteina ovat RET- ja BRAF- sekä VEGF- ja PDGF-reseptorit, ja sitä käytetään munuais- ja maksasyövän hoidossa. Lääkkeellä on alustavasti julkaistu kuusi vaiheen 2 tutkimusta, joissa osassa on ollut sekä erilais- tunutta että medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavia potilaita. Neljässä tutkimuksessa vaadittiin näyttö taudin etenemisestä, kahdessa ei. Lääkkeen annosteluna oli 400 mg kaksi kertaa päivässä eivätkä haittavaikutukset poikenneet tavanomaisista.

Pääasiassa papillaarista tai follikulaarista karsinooma sairastavan 30 potilaan tutkimuksessa mediaani etenemisvapaa elin aika oli 18 kuukautta. Lisäksi 23 prosentilla potilaista todettiin osittainen vaste ja 53 prosentilla tauti stabiloitui vähintään kuudeksi kuukaudeksi. Potilaista, joiden tyreoglobuliiniarvojen seurantatiedot oli käytettävissä, 95 prosentilla taso laski keskimäärin 70 prosenttia. Toisessa tutkimuksessa oli mukana 41 papillaarista erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavaa potilasta. Heistä 15 prosentilla todettiin osittainen hoitovaste ja 56 prosentilla tauti stabiloitui. Mediaani etenemisvapaa elin aika oli 15 kuukautta. Myös kolmessa muussa pienessä 17–34 potilaan tutkimuksessa on saatu vastaavia tuloksia: osittaisia hoitovasteita 21–31 prosentille potilaista ja taudin stabiloitumista 41–76 prosentilla potilaista. Etenemisvapaa elin aika on ollut 9–18 kuukautta. Yhdessä tutkimuksessa mediaania etenemisvapaata elin aikaa ei saavutettu 19 kuukauden seuranta-aikana.

Sorafenibin käytöstä pelkästään medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla on alustavasti raportoitu yksi vaiheen 2 tutkimus. Perinnöllistä muotoa sairastavien ryhmä suljettiin hitaan rekrytoinnin takia. Sporadista medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavia potilaita oli 16. Osittainen hoitovaste todettiin vain yhdellä potilaalla, mutta tauti stabiloitui 85 prosentilla potilaista. Kahdeksalla potilaalla taudin stabiloituminen kesti vähintään 15 kuukautta. Mediaani etenemisvapaa aika oli 18 kuukautta. Seerumin kalsitoniinitaso laski 62 prosentilla potilaista ja CEA-taso 44 prosentilla.

Vastikään on päättynyt sisäänotto vaiheen 3 rekisteröintitutkimukseen, jossa sorafenibia verrataan lumelääkkeeseen potilailla, joiden erilaistunut kilpirauhassyöpä ei reagoi radiojodihoitoon. Tutkimukseen otettiin mukaan 380 potilasta (NCT00984282).

Sunitinibi

Sunitinibi on kinaasiestäjä, jonka kohteena ovat muun muassa VEGFR, PDGFR ja RET. Se on kliinisessä käytössä jo munuaissyövän, haiman NET-kasvainten ja GISTin hoidossa. Lääkkeellä on alustavasti raportoitu kolme vaiheen 2 tutkimusta, joissa on ollut sekä erilais-tunutta että medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavia potilaita. Raportoidut haittavaikutukset ovat samanlaisia kuin muissakin käyttöaiheissa.

Tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma on ollut hoito-vaste, jota on arvioitu radiologisesti. Kahdessa tutkimuk-sessa käytettiin tavanomaista hoitoannosta (50 mg päiväs-sä) ja hoito jaksotettiin niin, että potilaat saivat ensin neljä viikkoa hoitoa ja sen jälkeen oli kahden viikon tauko. Yhdessä tutkimuksessa oli mukana 31 erilaistunutta kil-pirauhassyöpää sairastavaa potilasta, joista 13 prosentilla todettiin osittainen vaste ja 68 prosentilla tauti stabiloitui.

Tutkimuksessa olleiden medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden tulokset on raportoitu erikseen. Heitä oli 23. Osittainen hoitovaste todettiin 33 pro-sentilla ja tauti stabiloitui 57 prosentilla. Vastaavassa jaksotetulla sunitinibiannostuksella tehdyssä 20 potilaan tutkimuksessa saatiin osittainen hoitovaste vain 8 prosentille erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavista mutta tauti stabiloitui 66 prosentilla. Medullaarista syöpää sairastavilla vastaavat osuudet olivat 12,5 prosenttia ja 87,5 prosenttia. Näissä tutkimuksissa edellytyksenä oli, että potilaiden taudin etenemisestä oli näyttöä edel-tävän kuuden kuukauden aikana.

Sunitinibilla annostuksella 37,5 mg päivässä jatkuvana hoitona saavutettiin 35 potilaan tutkimuksessa ehkä hiu-kan enemmän osittaisia vasteita: täydellinen hoitovaste 3 prosentille potilaista, osittainen hoitovaste 28 prosen-tille ja taudin stabiloituminen 46 prosentilla. Edeltävää etenemistä ei vaadittu. Mediaani aika taudin etenemi-seen oli 12,8 kuukautta.

Muita alustavia tuloksia

Myös muilla lääkevalmisteilla tehtyjä vaiheen 2 tutki-muksia on julkaistu.

Motesanibi on VEGFR- ja RET-estäjä, jonka hoitoannos on 125 mg päivässä. Etenevää tai oireista medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavien 91 potilaan tutkimuksessa osittainen hoitovaste saatiin vain 2 prosentille potilaista, mutta tauti stabiloitui 81 prosentilla potilaista. Potilaista 48 prosentilla stabiloituminen kesti vähintään kuusi kuukautta. Mediaani etenemisvapaa elinaika oli 40 viik-koa. Toisessa tutkimuksessa oli mukana 93 erilaistunut-ta kilpirauhassyöpää sairastavaa potilaasta, joiden tauti oli edennyt edeltävän kuuden kuukauden aikana. Heistä 67 prosentilla tauti stabiloitui ja mediaani etenemisvapaa elinaika oli 9,3 kuukautta.

Lenvatinibin kohteena ovat VEGFR-, FGFR-, RET-, KIT- ja PDGFR-signaalintireitit. Lenvatinibia tut-kittiin 58 potilaalla, joilla oli radiojodihoitoon vas-taamaton erilaistunut kilpirauhassyöpä. Hoitoannos oli 24 mg päivässä. Taudin tuli olla todettu eteneväk-si edeltävän 12 kuukauden aikana. Osittainen hoito-vaste saavutettiin 29 (50 prosentilla) ja tauti stabiloitui 21 (36 prosentilla) potilaalla. Mediaani etenemisvapaa elinaika oli 12,6 kuukautta. Toisessa tutkimuksessa sel-vitettiin vastaavasti lenvatinibin vaikutusta 59 medullaa-rista kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla. Osittainen hoitovaste saatiin 36 prosentille potilaista ja mediaa-ni etenemisvapaa elinaika oli 9 kuukautta. Parhaillaan on käynnissä vaiheen 3 tutkimus, jossa on mukana 360 erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavaa potilasta (NCT01321554).

Aksitinibi estää VEGF- ja PDGF-reseptoreja mutta ei RET-kinaaseja. Se on vastikään hyväksytty munuais-syövän hoitoon. Aksitinibia tutkittiin 10 mg:n päivä-annoksella 60 potilaalla, joilla oli mikä tahansa edennyt tai etäpesäkkeinen kilpirauhassyöpä. Edeltävää taudin etenemistä ei vaadittu. Osittainen hoitovaste todettiin 18 (30 prosenttia) potilaalla ja tauti stabiloitui yli 16 vii-kon ajaksi 38 prosentilla, mediaani etenemisvapaa elin-aika oli 18 kuukautta.

Patsopanibi on VEGFR-, PDGFR- ja c-Kit-estäjä, joka on hyväksytty munuaissyövän ja sarkoomien hoitoon. Sitä on tutkittu tavanomaisella 800 mg:n päiväannoksella myös kilpirauhassyövässä. Radiologinen vaste todettiin 49 prosentilla 37 evaluoitavissa olevalta erilaistunut-ta kilpirauhasen syöpää sairastavalta potilaalta, joiden tauti oli edennyt edeltävän kuuden kuukauden aikana. Mediaani etenemisvapaa elinaika oli 11,7 kuukautta.

Lisää kysymyksiä

Vielä ei tiedetä, johtaako pidentynyt etenemisvapaa elin-aika pidempään elossaoloaikaan, parantavatko hoidot potilaan elämänlaatua ja vähentävätkö ne oireita. Moniin tutkimuksiin on jo sisällytetty mutaatioanalyyseja ja toivottavaa on, että niiden perusteella voitaisiin tunnis-taa ne potilaat, jotka hyötyvät hoidoista eniten tai eivät hyödy lainkaan.

Myös hoidon tehoa ennakoivia mittareita tutkitaan, mutta tutkimukset ovat vasta hyvin alustavia. Yhtenä menetelmänä on käytetty PET-tutkimuksia, joilla on seurattu kasvaimen aineenvaihdunnan aktiivisuuden muutoksia. Monessa tutkimuksessa toissijaisena pääte-tapahtumana ovat biokemialliset vasteet eli tyreoglobuliinin lasku erilaistuneessa kilpirauhassyövässä sekä kalsitoniniin ja karsinoembryonaalisen antigeenin lasku medullaarisessa karsinoomassa. Toistaiseksi vaikuttaa siltä, että biokemiallinen vaste ei ennakoi hoitovastetta, pidempää etenemisvapaata elinaikaa tai kokonaiselin-aikaa. Nämä tulokset ovat kuitenkin vasta alustavia.

Vaikka uusilla lääkkeillä on tehoa, niillä on kuitenkin myös merkittäviä haittoja. Yleisimpiä tyrosiinikinaasin estäjien yhteisiä haittavaikutuksia ovat uupumus, verenpaineen nousu, anoreksia, ripuli, sytopeniat ja iho-oireet. Näiden haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste vaihtelevat lääkevalmisteen mukaan.

Etäpesäkkeinenkin kilpirauhassyöpä saattaa olla pitkään vähäoireinen, joten uusien hoitojen potilasvalinta on keskeistä. Hitaasti etenevässä tai oireettomassa taudissa uusien lääkkeiden hyöty-haittasuhde saattaa jäädä negatiiviseksi, kun taas oireisessa ja runsaan kasvainmäärän nopeasti etenevässä taudissa ne puoltanevat paikkaansa.

Kirjallisuutta

Caprelsa valmisteyhteenveto 2012

Cometriq summary review, FDA, 2012

Giuffrida D, Prestifilippo A, Scarfia A ym. New treatment in advanced thyroid cancer. *J Oncol* 2012; 2012: 391629. doi: 10.1155/2012/391629.

Grande E, Jos 'e D 'iez J, Zafon, C ym. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 847108. doi: 10.1155/2012/847108.

Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 5–11.

Schoffski P, Elisei R, Müller S ym. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl); Abstr 5508.

Solomon B, Rischin D. Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: Vandetanib in medullary thyroid cancer. *J Clin Onc* 2012; 30: 119–21.

Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF ym. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double blind phase III trial. *J Clin Onc* 2012; 30: 134–41.

Keskustelu

Matti Välimäki, HUS: Kuinka paljon olette antaneet näitä lääkkeitä sairaalasta?

Maria Lapela, TYKS: Olemme hoitaneet sorafenibilla kahta potilasta. Lääke maksaa 4 000 euroa kuukaudesta, joten potilaat eivät pysty hankkimaan sitä itse.

Matti Välimäki, HUS: Milloin uskot, että vandetanibi on korvattava?

Monica Ekblom, AstraZeneca: Vandetanibin korvaus evättiin, koska haluttiin nähdä eurooppalaisia hintoja ennen kuin Suomeen annetaan hinta ja mietitään korvattavuutta. Anomme korvattavuutta uudestaan, kun meillä on Euroopassa enemmän hintoja ja tietoja.

Heikki Joensuu, HUS: Mitä sanot tutkimusasetelmasta, jos meillä on paljon haittoja aiheuttava aktiivilääke ja lumelääke, joka on esimerkiksi kalkkia? Voiko tällainen tutkimus olla todella sokkoutettu niin, että lääkäri ei tiedä, kumpaa lääkettä potilas saa?

Maria Lapela, TYKS: On totta, että klinikko usein arvaa, kummasta valmisteesta on kyse. Siksi vasteen ja etenemisen arvioiminen radiologisesti ja mielellään sokkoutusti on tärkeää.

Heikki Joensuu, HUS: Mitkä tyrosiinikinaasien vaikutuskohteista on tärkein? Onko se VEGF, kun monet lääkkeet vaikuttavat siihen?

Maria Lapela, TYKS: Aluksi tutkimuksissa lähdetiin liikkeelle siitä ajatuksesta, että RET on tärkein ja lääkkeenä RET-inhibiittorit. Sitten huomattiin, että todennäköisesti merkittävä osa tulee verisuonipuolelta, kun sellaisillakin lääkkeillä saatiin vasteita, joilla ei ole lainkaan RET-inhibitiovaikutusta. Esimerkiksi c-MET saattaa myös olla tärkeä.



*Dosentti
Arja Jukkola-Vuorinen
OYS*

Aggressiiviset kilpirauhassyövät

Aggressiiviset kilpirauhaskarsinomat jaetaan huonosti erilaistuneisiin karsinomiin ja anaplastisiin karsinomiin. Diagnostiikkaa hankaloittavat kilpirauhasen levyepiteelikarsinoma, suurisolainen B-solulymfooma, medullaarinen kilpirauhaskarsinoma ja muut kilpirauhaseen etäpesäkkeitä lähettäneet taudit, kuten melanooma.

Usein aggressiivisten kilpirauhaskarsinomien etiologia on avoin, mutta on ilmeistä, että ne syntyvät karsinogeneesin seurauksena hyvin erilaistuneista follikulaarisista tai papillaarisista karsinomista (DTC) tai uudismuodostumisen kautta. Aikaisemmin kaulalle annettu sädehoito lisää myös taudin riskiä. Tavallisimmat karsinogeneesiin liittyvät mutaatiot ovat RAS- ja varsinkin TP53- ja beeta-cateniini, joita nimenomaan aggressiiviset karsinomat ilmentävät.

Huonosti erilaistuneet karsinomat ovat usein anaplastisen ja hyvin erilaistuneiden follikulaaristen tai papillaaristen karsinomien välistä. Ne ovat lähtöisin follikulaarisista soluista. Niissä esiintyy kuitenkin vähemmän jättisoluja ja paikallisempaa nekroosia kuin anaplastisessa karsinomassa. Lisäksi niissä voi esiintyä TTF-1- ja tyreoglobuliinipositivisuutta toisin kuin anaplastisessa. Diagnostiikka ei aina ole selkeää.

Taudin diagnostiikka perustuu karkeaneulabiopsiaan sekä kaulan ultraääni-, magneetti- tai tietokonetomografiatutkimukseen. Tarvittaessa voidaan tehdä lisäksi avobiopsia. Pään tietokonetomografiatutkimus voi olla tarpeen erityisesti, kun mietitään anaplastisen karsinoman hoidollisia toimenpiteitä. Myös ¹⁸FDG-PET on hyvä menetelmä taudin laajuuden selvittämiseksi. Nopea diagnostiikka on tarpeen, koska tauti etenee nopeasti.

Ydinasiat

- Aggressiiviset kasvaimet ovat joko huonosti erilaistuneita tai anaplastisia karsinomia.
- Vain 1–2 prosenttia kaikista kilpirauhaskasvaimista on aggressiivisia. Niiden ennuste on huono hyvin erilaistuneisiin karsinomiin verrattuna.
- Huonosti erilaistuneiden karsinomien hoitona on yleensä täydellinen kilpirauhasen poistoleikkaus ja kauladissektio sekä mahdollisesti radiojodihoito. Ulkoista sädehoitoa suositellaan, jos leikkaus on ollut epätäydellinen, kasvain on iso tai ei sovellu leikattavaksi tai tauti on uusiutunut.
- Hyväkuntoisten anaplastista karsinomaa sairastavien hoitona käytetään leikkausta ja kemo-sädehoitoa, huonokuntoisten potilaiden hoitona on palliatiivinen sädehoito tai pelkkä terminaalivaiheen hoito.

Huonosti erilaistunut kilpirauhaskarsinoma

Noin prosentti kaikista kilpirauhassyövästä on huonosti erilaistuneita. Italiassa ja latinalaisessa Amerikassa niitä esiintyy enemmän. Ne ovat yleisempiä naisilla ja yli 50-vuotiailla. Usein kasvain on kasvanut kapselin ulkopuolelle ja levinnyt verisuoniin. Noin joka viides tauti lähettää etäpesäkkeitä imusolmukkeisiin, keuhkoihin tai luihin. Yli 45 vuoden ikä, iso kasvain, nekroosi ja korkea mitoosiaktiivisuus huonontavat ennustetta.

Yleensä huonosti erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdään kilpirauhasen täydellinen poistoleikkaus ja kaulalla olevat imusolmukkeet poistetaan. Radiojodihoito voi olla hankala huonon radiojodinoton takia, koska kasvain on huonosti erilaistunut, vaikka siinä voi olla mukana myös hyvin erilaistuneita kohtia. Ulkoinen sädehoito on hyvä hoitovaihtoehto, jos kasvain on yli 4 cm (T3) ja kaulan imusolmukkeissa on etäpesäkkeitä, kasvain ei ole leikkauskelpoinen, kasvain on leikattu epätäydellisesti tai kasvain on uusiutunut paikallisesti.

Viiden vuoden kuluttua elossa on 65 prosenttia ja kymmenen vuoden kuluttua vielä 34 prosenttia potilaista.

Anaplastinen karsinooma

Noin 1–2 prosenttia kilpirauhaskasvaimista on anaplastisia. Niiden määrä on vähentynyt ilmeisesti hyvin hoidetun erilaistuneen kilpirauhassyövän takia. Suurin osa kasvaimista on yli 60-vuotiailla ja kasvain on miehillä yleisempi kuin naisilla.

Anaplastinen karsinooma kasvaa yleensä muutamassa viikossa isoksi ja kiinnittyy ympäristöönsä, kuten lihaksiin, ruokatorveen ja henkitorveen. Oireena on tällöin hengenhädistystä, nielemisvaikeuksia ja äänihuulipareesia. Noin 40 prosentissa kasvaimista esiintyy jo alkuvaiheessa etäpesäkkeitä keuhkoissa, luussa tai aivoissa sekä kaulan imusolmukkeissa. Elinajan ja uusiutumien suhteen huonomman ennusteen merkkejä ovat WHO:n gradus yli 2, yli 5 cm:n kasvain, miessukupuoli, yli 65 vuoden ikä, kasvu henkitorveen, akuutit oireet ja etäällä olevat etäpesäkkeet.

Potilaalle tehdään täydellinen kilpirauhasen poistoleikkaus ja kaulaimusolmukkeiden poisto, jos on mahdollista leikata kasvain niin, että tavoitteena on RO/R1-tilanne. Leikkausta puoltavat myös alle 65 vuoden ikä, alle 5 cm:n kasvain ja paikallinen tauti. Hyvä leikkaustulos parantaa elinaikaa. Siitä on myös viitteitä, että leikkauksen jälkeen IMRT-tekniikalla toteutettu sädehoito ja mahdollinen kemosädehoito parantaisivat ennustetta. Edellytyksenä on potilaan hyvä kunto.

Sädehoidossa potilaille annetaan mahdollisimman iso annos, mielellään ainakin yli 40 grayta. Hyperfraktiointi parantaa hoitotuloksia. Kemosädehoidossa käytettävät solunsalpaajat ovat taksaanipohjaisia, doksorubisiinia tai sisplatiinia. Paras tulos saavutetaan todennäköisesti viikoittaisella paklitakseli- tai doketakselihoitolla.

Joissakin tapauksissa voidaan antaa mahdollisimman suuria annoksia palliatiivista sädehoitoa, jos potilaalla on R2-kasvain tai leikkaukseen sopimaton kasvain. Jos potilaan kunto sallii, hoitoon voidaan lisätä myös hyperfraktiointia ja kemosädehoitoa. Huonokuntoisille potilaille voidaan antaa pienempiä annoksia palliatiivista

sädehoitoa. Näiden potilaiden hoidossa tulee kuitenkin miettiä tarkasti, kenelle riittää terminaalivaiheen hoito.

Levinneen taudin ennuste on huono. Hoitona voidaan kokeilla erilaisia solunsalpaajahaitoja, taksaaneita, doksorubisiinia, sisplatiinia, gemsitabiinia, vinorelbiinia tai niiden yhdistelmiä. Verisuonikasvutekijöiden estäjiä ja tyrosiinikinaasin estäjiä on myös kokeiltu, mutta niiden tehoa selvittävät tutkimukset ovat vielä kesken.

Anaplastisen karsinooman ennuste on edelleen erittäin huono. Potilaiden keskimääräinen elinikä on hoidoista riippumatta usein 5–6 kuukautta. Vuoden kuluttua elossa on enää 20 prosenttia ja viiden vuoden kuluttua muutama prosentti potilaista. Usein ne potilaat elävät pidempään, joiden tauti on diagnosoitu varhaisessa vaiheessa ja hoidettu hyvin. Tällaiset potilaat ovat kuitenkin hyvin harvinaisia.

Kirjallisuutta

Smallridge RC, Ain KB, Asa SL ym. American Thyroid Association Guidelines for management of patients with anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2012; 22: 1104–36.

World Health Organisation Classification of Tumours: Tumours of Endocrine Organ. Poorly differentiated carcinoma and anaplastic carcinoma. Lyon: IARC press, 2004, s. 73–80.

Keskustelu

Hanna Mäenpää, HUS: Meillä on joitakin pitkään pärjänneitä anaplastista kilpirauhassyöpää sairastavia potilaita. Minulla on ollut ilo seurata esimerkiksi 75-vuotiaasta rouvaa, jolle tehtiin kuusi vuotta sitten epätäydellinen leikkaus ja joka on saanut kemosädehoidon, jossa käytettiin paklitakselia. Tauti ei ole edennyt.

Meillä on siis joukko potilaita, jotka selviävät, jos heitä päästään hoitamaan ajoissa.

Joskus meillä on sellaisia paikallisesti eteneviä follikulaarisia tai papillaarisia karsinomia, joita ei voi leikata ja joihin jodi ei tehoa. Kokemukseni mukaan follikulaarinen kilpirauhassyöpä on sädeherkkä, joten siihen kannattaa antaa sädehoitoa. Sen sijaan papillaarinen kilpirauhassyöpä ei ole sädeherkkä.

Arja Jukkola-Vuorinen, OYS: Olen nähnyt muutaman papillaarisen karsinooman, joiden etäpesäkkeet ovat kasvaneet kaulalla oleviin imusolmukkeisiin ablaatiohoidon jälkeen, eikä radiojodihoito auta. Ulkoinen sädehoito on kuitenkin pysäyttänyt taudin ja potilaat ovat jääneet eloon.

Päivi Heikkilä, HUSLAB: Eikö huonosti erilaistuneista kilpirauhaskarsinoomista löydy liitännäishoitotutkimuksia? Entä saatteko todella otettua karkeaneulabiopsioita näistä kilpirauhaskasvaimista?

Petri Koivunen, OYS: Anaplastiset kasvaimet ovat niin isoja, että kuka tahansa saa niistä minkälaisen näytteen vaan. Jos potilas päätetään hoitaa kirurgisesti, se vaatii käytännössä aina henkitorven osapoiston ja lisäksi mahdollisesti ruokatorven osapoiston ja joskus kurkunpään poistoleikkauksen. Jos tauti on levinnyt kaulavaltimoon, sitä ei voi enää hoitaa leikkauksella.

Arja Jukkola-Vuorinen, OYS: Huonosti erilaistuneita kasvaimia pitäisi miettiä omana ryhmänään, en löytänyt niiden liitännäishoidoista mitään tutkimuksia.

Sessio V Neuroendokriinisten kasvainten luokittelu ja diagnostiikka



*Puheenjohtajana
professori Heikki Minn*

Neuroendokriinisten kasvainten luokittelu64

Dosentti Johanna Arola, HUSLAB

PET-tutkimus endokriinisten kasvainten diagnoosissa ja hoidon seurannassa70

Erikoislääkäri Marko Seppänen, TYKS



*Dosentti
Johanna Arola
HUSLAB*

Neuroendokriinisten kasvainten luokittelu

Suolikanavan ja haiman neuroendokriinisten kasvainten (NET) luokittelua on uudistettu tiheään tahtiin. Se on asettanut haasteita diagnooseja tekeville patologeille, potilaita hoitaville klinikoille ja tutkijoille. Osa NET-kasvaimista jäi mahdollisesti 2000-luvun alussa ilmoittamatta Syöpärekisteriin, koska kasvaimet pyrittiin jakamaan hyvän- ja pahanlaatuisiin. Uudessa WHO:n luokituksessa (2010) kaikki NET-kasvaimet ovat potentiaalisesti pahanlaatuisia ja ne erotellaan toisistaan vain uudiskasvun vauhdin perusteella.

NET-kasvainten ilmaantuvuuden kasvu selittyy varmasti osittain patologioiden diagnostiikan parantumisella. Nykyinen luokittelu ei ole varmasti viimeinen NET-kasvainten luokitus, mutta jo nyt ymmärretään, kuinka heterogeenisestä kasvainryhmästä on kysymys. Siksi mikään yksinkertainen luokittelu ei tule koskaan selittämään näiden kasvainten käyttäytymistä ja ennustetta.

Yksittäisiä neuroendokriinisia soluja löytyy sirotel-tuna eri puolilta elimistöä, erityisesti suolikanavan limakalvoilta ja keuhkoputkista. Tätä kutsutaan dispres-soituneeksi neuroendokriinisolujärjestelmäksi (DNS). Myös haiman saarekesolut ovat osa DNS-järjestelmää.

Erilaisia DNS-solutyyppejä tunnetaan toistakymmentä, ja ne tuottavat eri hormoneja. Osa näistä soluista esiintyy hyvin laajalti eri elimissä, kuten ECL-solut (*enterokromaffin like cells*), ja osa vain yhdessä elimessä, kuten insuliinia tuottavat beetasolut endokriinisessa haimassa. Näiden solujen fysiologisena tehtävänä on huolehtia esimerkiksi suolen liikkuvuudesta.

NET-kasvaimet ovat lähtöisin DNS-järjestelmän soluista. Kasvaimet voivat olla hormonaalisesti aktiivisia tai myk-kiä. Kliininen oireyhtymä oikeuttaa käyttämään näistä kasvaimista oireyhtymän mukaista nimeä, esimerkiksi insuliinia tuottavasta kasvaimesta nimitystä insulinooma.

Ydinasiat

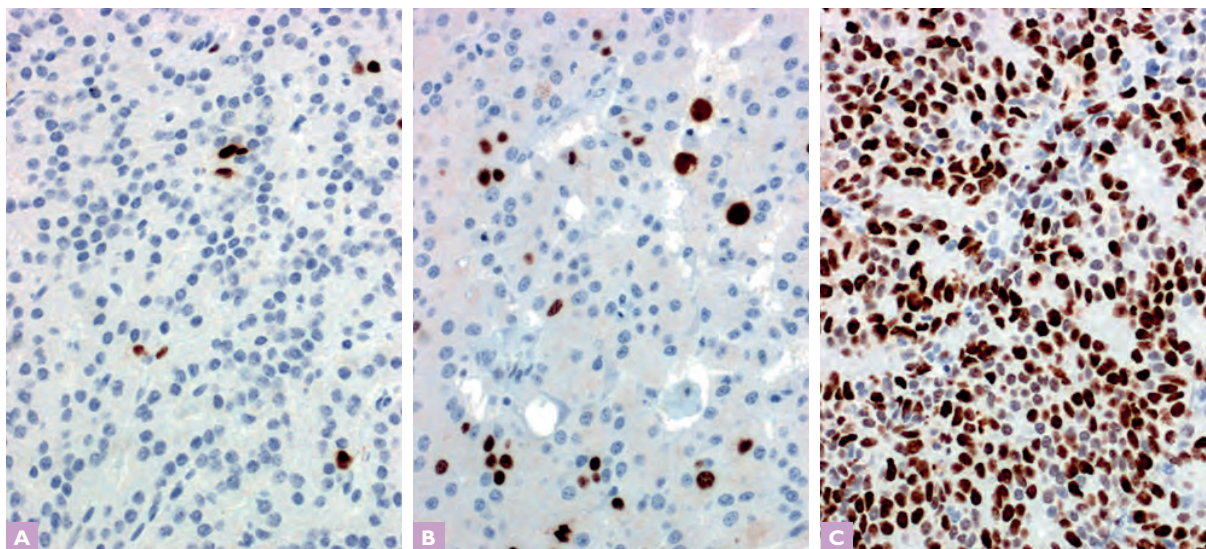
- NET-kasvainten luokittelua on uudistettu tiheästi. Uusin luokitus on peräisin vuodelta 2010.
- Diagnostiikassa keskeisiä asioita ovat neuroendokriinisen luonteen osoittaminen immunohistokemiallisesti sekä kromogranini A - että synaptofysiinivärjäyksellä, kasvaimen koko ja invaasiosyvyys sekä gradus.
- Osa NET-kasvaimista diagnosoidaan etäpesäkkeistä.
- NET-kasvainten diagnostiikka on syytä keskittää, jotta hoito ja seuranta olisivat mahdollisimman tasapuolisia eri potilailla.

Histologia

Yli sata vuotta sitten saksalainen patologi Siegfried Oberndorfer kuvasi ohutsuolen karsinoidin. Hänen kuvaamansa kasvain muistutti adenokarsinoomaa, mutta käyttäytyi kiltimmin.

Tyypillinen NET-kasvain on melko helposti tunnistettavissa neuroendokriiniseksi perusvärjäysten avulla. Solut ovat usein säännöllisiä ja tasakokoisia. Niissä on rakeinen limaa tuottamaton sytoplasma ja pyöreä tuma, jonka kromatiini kuvataan yleensä suolan ja pippurin kaltaiseksi. Kasvutapa vaihtelee saarekemaisesta ja trabekulaarisesta rauhasmaisesta tai diffuusiin, jotka on vaikeampi tunnistaa neuroendokriinisiksi.

NET-kasvaimen ympärillä ei ole useinkaan merkittävää tulehdusreaktiota, kuten adenokarsinoomassa. Fibroot-



Kuva 1. Neuroendokriiniset kasvaimet MIB-1-värjäyksessä. A) Graduksen 1 NET-kasvain, jonka proliferaatio-indeksi on 1 prosentti. B) Graduksen 2 NET-kasvain, jonka proliferaatio-indeksi on 10 prosenttia. C) Graduksen 3 NEC-kasvain, jonka proliferaatio-indeksi on 80 prosenttia.

تين strooma irtoaa artefaktaalisesti kasvainsoluista formaliinifikaation takia. Mikäli NET-kasvain on korkealle erilaistunut, siinä näkyy harvoin mitosisukuja.

Neuroendokriiniset karsinoomat kasvavat nopeasti. Niissä todetaan yleisesti sekä mitooseja että apoptosikuvia. Myös nekroosi on tyypillistä. Huonosti erilaistuneet neuroendokriiniset karsinoomat jaetaan solukoon mukaan edelleen pieni- ja suurisoluisiin. Tyypillisin esimerkki tästä kasvaintyyppistä on keuhkon pienisolainen karsinooma, mutta samanlainen kasvain voi lähteä liikkeelle myös muualta elimistöstä.

Immunohistokemia

Erilaiset hoitosuosukset ovat vaikuttaneet NET-kasvainten diagnostiikkaan. Eurooppalaiset ovat olleet erityisen aktiivisia diagnostiikan ja hoidon kehittämisessä, ja aktiivisena ryhmänä on toiminut *European Neuroendocrine Tumor Society* ENETS. NET-kasvainten diagnostiikan kulmakiviä ovat kasvaimen neuroendokriinisen luonteen osoittaminen sekä kromograniniini A - että synaptofysiinivärjäyksellä.

Toinen keskeinen värjäys mittaa solukon uudiskasvun vauhtia: MIB-1-vasta-aine tunnistaa tuman Ki-67-antigeenin, joka esiintyy solusyklin aktiivisissa vaiheissa. Kasvaimesta määritetään proliferaatioindeksi laskemalla positiivisesti värjäytyvien tumien osuus voimakkaimmin proliferoivilta alueilta (kuva 1).

Kasvainten tuottamille hormoneille on olemassa runsaasti toimivia vasta-aineita, kuten esimerkiksi insuliini, serotoniini ja gastriini. Positiivinen värjäytyminen näillä vasta-aineilla ei siis osoita kasvaimen hormonaalista

aktiiviteettiä, eikä immunohistokemiallista positiivisuutta voi käyttää määrittelemään kasvainta esimerkiksi insuliinoomaksi. Diagnoosin edellytyksenä on aina kliininen oireyhtymä.

Kasvain voi jopa jäädä immunohistokemiassa negatiiviseksi, vaikka se tuottaa kyseistä hormonia. Vasta-aineiden merkitys on kuitenkin keskeinen, kun etäpesäkkeestä otetun näytteen perusteella etsitään tuntematonta emokasvainta.

Myös muilla vasta-aineilla on joskus merkitystä NET-kasvainten immunohistokemiallisissa tutkimuksissa. Epiteliaalinen luonne voi olla syytä varmentaa sytokeratiinivärjäyksellä. TTF-1 (*thyroid transcription factor 1*) on tyypillisesti positiivinen keuhkoalkuisissa NET-kasvaimissa ja kilpirauhasen medullaarisessa karsinoomassa. CDX-2 on puolestaan yleensä positiivinen ohutsuolen NET-kasvaimissa.

Luokittelun historia

Neuroendokriinisten kasvainten luokittelu on muuttunut useaan otteeseen. Ne on jaoteltu 1960-luvulta lähtien puhtaasti sikiökautisen suolikanavan lähtökohdan mukaan etu-, keski- ja takasuolen kasvaimiin, ja niitä kutsuttiin karsinoideiksi. Tällä luokituksella on edelleen merkitystä ja esimerkiksi eri NET-kasvainryhmien hoitosuosukset jakautuvat sen perusteella.

WHO:n vuonna 2000 tekemä luokitus pyrki jakamaan NET-kasvaimet käyttäytymisen mukaan hyvän- ja pahanlaatuisiin sekä pahanlaatuiset solut vielä erikseen hitaasti eteneviin eli korkealle erilaistuneisiin ja aggressiivisiin eli huonosti erilaistuneisiin karsinomiin.

Taulukko 1. NET-kasvainten luokituksen muuttuminen.

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

Tämän luokituksen ongelmana oli, että suuri joukko kasvaimia oli pahanlaatuisuudeltaan epävarmoja. Tämän luokituksen takia osa kasvaimista jäi ilmoittamatta Syöpärekisteriin.

Uusin luokitus

Uusi WHO:n vuonna 2010 tekemä luokitus on yksinkertainen. Sen mukaan kaikki suolikanavan ja haiman NET-kasvaimet ovat potentiaalisesti pahanlaatuisia. Ne jaetaan kasvuvauhdin eli proliferaation perusteella kolmeen eri graduukseen (taulukko 1). Mitoosien tai yleisemmin immunohistokemiallisen Ki-67-antigeenin perusteella lasketaan kasvainten proliferaatioindeksi voimakkaimmin proliferoivilta alueilta.

Graduksen 1–2 kasvaimet ovat NE-kasvaimia (NET) ja yli 20 prosentin proliferaatioindeksin kasvaimia kutsutaan neuroendokriinisiksi karsinoomiksi (NEC, taulukko 1). Luokitukseen kuuluvat lisäksi neuroendokriiniset sekakasvaimet (*mixed adeno neuroendocrine carcinoma*, MANEC). Tyypillisin esimerkki sekakasvaimesta on umpilisäkkeen Goblet-solukarsinoidi. WHO:n luokitukseen lasketaan mukaan myös neuroendokriinisten solujen hyperplasia, joita ovat esimerkiksi atrofisen gastriitin yhteydessä tavattava NE-solujen hyperplasia mahalaukun runko-osan limakalvolla ja haiman saarekesolujen nesidioblastoosi.

TNM-luokitukset

Graduksen lisäksi on tärkeä määritellä kasvaimen levinneisyysluokka eli stage. TNM-luokitus määräytyy kasvaimen lähtöpaikan mukaan. Kasvaimen T-luokka saattaa ennustaa useissa eri lähtöelimissä paremmin pahanlaatuista käyttäytymistä kuin kasvaimen gradus. Esimerkiksi ohutsuolen kasvaimet ovat usein etäpesäkkeisiä, koska ne kasvavat suolen lihaseen sisään, vaikka niiden gradus voi olla proliferaation perusteella 1.

Alun perin ENETS ehdotti TNM-luokitusta, joka otettiin NET-kasvainten osalta pääosin sellaisenaan käyttöön WHO:n vuoden 2010 TNM-luokituksen seitsemännessä painoksessa. Ainoat ENETS- ja UICC-luokitusten erot koskevat haiman ja umpilisäkkeen kasvainten TNM-luokkia. Näiden elinten kohdalla patologin lausunnossa on syytä mainita TNM-luokituksen viite.

Keskeisten elinten NET-kasvaimet

Kasvaimen lähtöpaikalla on suuri ennusteellinen merkitys. Valtaosa umpilisäkkeen, mahalaukun ja peräsuolen NET-kasvaimista käyttäytyy hyvänlaatuisesti, mutta esimerkiksi ohutsuolen kasvaimet lähettävät usein etäpesäkkeitä.

Mahalaukun kasvaimet jaetaan neljään eri tyyppiin. Tyypin 1 kasvaimet ovat yleisimpiä ja niiden taustalla on autoimmuunista atrofisesta mahatulehduksesta johtuva G-solujen hyperplasia antrumissa. Tästä on seurauksena hypergastrinemia, joka stimuloi runko-osan ECL-soluja proliferoitumaan, mikä johtaa ECL-solujen hyperplasiaan ja usein multippeleina esiintyviin pieniin NET-kasvaimiin. Nämä NET-kasvaimet käyttäytyvät lähes poikkeuksetta hyvänlaatuisesti. Hyperplasia ja NET-kasvain erotetaan toisistaan soluesiintymän läpimitan perusteella: NET-kasvaimessa neuroendokriinisten solujen kasautuma on vähintään 0,5 mm.

Tyypin 2 kasvaimet liittyvät myös hypergastrinemiaan, mutta niiden taustalla on MEN 1 -oireyhtymä ja gastriinia tuottava kasvain esimerkiksi ohutsuolessa tai haimassa. MEN 1 -oireyhtymän taustalla saattaa olla osin myös suora rooli näiden kasvaimien etiologiassa. Useimmiten myös nämä tyypin 2 kasvaimet käyttäytyvät hyvänlaatuisesti.

Tyypin 3 NET-kasvaimet eivät liity hypergastrinemiaan, vaan ne ovat sporadisia. Usein ne havaitaan suurem-

pina, jolloin niiden gradus on jo 2 ja käyttäytyminen pahanlaatuista. NE-solujen hyperplasian ja atrofisen mahatulehduksen puuttuminen ilman geneettistä taustaa antaa diagnostikolle vinkin, että kyseessä voi olla tyypin 3 NET-kasvain, joka on lähtöisin mahalaukusta.

Tyypin 4 kasvaimet ovat aggressiivisia ja varsin pahanlaatuisesti käyttäytyviä neuroendokriinisia karsinoomia. Ne jaetaan solutyypin mukaan suuri- ja pienisoluisen kasvutapaan, ja niiden proliferaatioindeksi on usein selvästi yli 20 prosenttia. Valtaosassa graduksen 3 NEC-kasvaimia proliferaatioindeksi on lähes 100.

Ohutsuolen NET-kasvaimet ovat pääosin serotoniinia tuottavia ja melko usein myös multippeleita. Niillä on usein saarekemainen kasvutapa, ja serotoniinigranulat näkyvät joskus myös H&E-värijäyksessä. Ne lähettävät tyypillisesti etäpesäkkeitä, vaikka gradus olisi matala ja uudiskasvu vähäistä.

Vaikka ohutsuolen kasvaimet tuottavat usein serotoniinia, ne aiheuttavat karsinoidioireyhtymän vasta, kun kasvain on ohittanut porttilaskimoverenkierron ja maksassa on etäpesäkkeitä. Nykyisten hoitojen avulla potilaat elävät hyvin pitkään myös ohutsuolialkuisen NET-kasvaimen kanssa.

Umpilisäkkeen NET-kasvain diagnosoidaan usein sattumalta umpilisäkkeen tulehduksen yhteydessä tutkitusta leikkausnäytteestä. Valtaosa näistä kasvaimista sijaitsee aivan umpilisäkkeen kärjessä, ja niiden käyttäytyminen on useimmiten hyvänlaatuista. Kasvaimen koko, korkea gradus ja sijainti umpilisäkkeen tyvessä saattavat ennustaa epäsuotuista käyttäytymistä. Patologin tulee mainita lausunnossa näistä ennusteellisista seikoista, koska niiden perusteella suunnitellaan tarvittavat jatkotoimenpiteet, kuten mahdollinen suoliresektio ja seuranta.

Umpilisäkkeessä ei juuri esiinny graduksen 3 NEC-kasvaimia, mutta MANEC-kasvaimet eivät ole harvinaisia. Huslabin Meilahden laboratorion umpilisäkenäytteistä löytyy vuosittain 5–10 MANEC-kasvainta, jotka käyttäytyvät kuten adenokarsinoomat. Niitä ei gradeerata kuten NET-kasvaimia, mutta neuroendokriinisen erilaistumisen osoittaminen on tärkeää.

Peräsuolen NET-kasvaimet ovat myös usein yllätyslöydöksiä, jotka havaitaan jostain muusta syystä tehtävän tähystyksen yhteydessä. Valtaosa peräsuolen NET-kasvaimista on hormonaalisesti toimimattomia ja vain joka kymmenes peräsuolen NET lähettää etäpesäkkeitä. Näiden kasvainten gradus ennustaa hyvin kasvaimen käyttäytymistä. Suomalaisessa tutkimuksessa yksikään graduksen 1 kasvain ei lähettänyt seurannassa etäpesäkkeitä ja toisaalta valtaosa graduksen 2 kasvaimista käyttäytyi pahanlaatuisesti. Peräsuolen NET-kasvaimet saattavat värjäytyä heikosti kromograniniini A -värijäyksellä

ja CDX-2 on negatiivinen toisin kuin muissa suoliston epiteliaalisissa kasvaimissa.

Haiman NET-kasvaimet ovat varsin heterogeeninen ryhmä. Niistä noin kolmannes liittyy MEN 1 -oireyhtymään ja ehkä puolet on hormonaalisesti toimimattomia. Haimasta löytyy kaikkien eri gradusten NET-kasvaimia. Niiden ennusteeseen vaikuttavat kasvaimen koko, gradus, sijainti haimassa ja jossain määrin myös hormonaalinen aktiviteetti.

Haiman NET-kasvainten diagnostiikassa on erityispiirteinä erotusdiagnoosiikka muista kasvaimista sekä preoperatiivisten näytteiden saatavuus. NET-kasvaimia muistuttavat erityisesti kiinteä pseudopapillaarinen kasvain sekä asinussolukarsinooma. Preoperatiivisissa näytteissä joudutaan usein tukeutumaan joko etäpesäkkeestä otettavaan biopsiaan tai sytologiseen näytteeseen. Erityisesti sytologinen näyte voi johdattaa harhaan, koska osa immunohistokemiasta ei toimi sytologisissa alkoholifiksoiduissa näytteissä, eikä sen perusteella voi ottaa kantaa kasvaimen graduksen.

Keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet eivät kuulu yllä kuvatun WHO:n uuden (2010) luokituksen piiriin, koska siihen sisältyvät ainoastaan ruoansulatuskanavan ja haiman kasvaimet. Keuhkojen NET-kasvaimet muodostavat kuitenkin merkittävän kokonaisuuden neuroendokriinisten kasvainten ryhmässä, joten niitä on syytä esitellä lyhyesti. Keuhkokasvainten WHO-luokitus jakaa nämä kasvaimet ainakin vielä toistaiseksi tyypillisiin ja atyyppisiin karsinoideihin, suurisoluisiin neuroendokriinisiin karsinoomiin ja pienisoluisiin karsinoomiin. Jaottelu perustuu kasvainten mitoottiseen aktiviteettiin.

Ennen leikkausta otetuissa sytologisissa näytteissä erityisesti atyyppiset karsinoidit ja pienisoluisen karsinooma saattavat mennä sekaisin. Keuhkon neuroendokriinisista kasvaimista tehdään samat immunohistokemialliset tutkimukset kuin muista NET-kasvaimista, kuten myös MIB-1-värijäys. Keuhkojen neuroendokriinisten kasvainten yleisimmin tuottamia hormoneja ovat ACTH, serotoniini ja kalsitoniini.

Muista elimistä, kuten kateenkorvasta, ihosta, munasarjoista, eturauhasesta, munuaisesta ja virtsarakosta, löytyy myös harvoin NET-kasvaimia. Niiden luokittelu ei ole yhtenäinen ruoansulatuskanavan kasvainten luokittelun kanssa, mutta tutkimisen yleisperiaatteet ovat samoja.

Uudiskasvu

NET-kasvaimista tulee aina tutkia proliferaatioindeksi, jos käytettävissä on histologinen näyte. Kasvaimen kasvuvauhti voi muuttua ajan myötä, ja myös kasvaimen sisällä on suuria alueellisia eroja. Uudiskasvu tulee siis

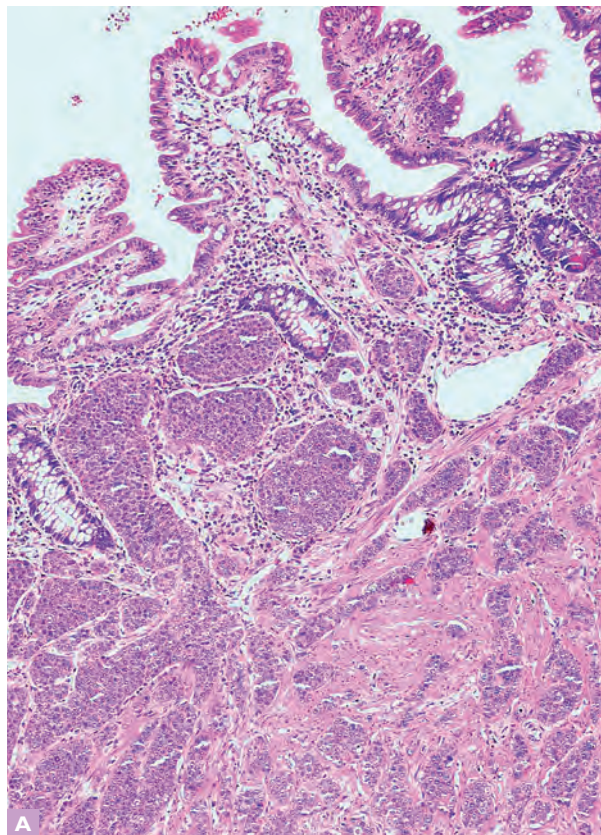
Taulukko 2. Graduksen määrittäminen WHO:n luokituksessa (2010).

	Proliferaatio-indeksi (PI, %) Ki-67 (MIB-1)	Mitoosit (/10 HPF)
Gradus 1	Korkeintaan 2 %	Korkeintaan 2
Gradus 2	3–20 %	2–20
Gradus 3	Yli 20 %	Yli 20

tutkia myös etäpesäkkeistä. Immunohistokemian ohella voidaan laskea mitoosien määrä, mutta NET-kasvaimissa Ki-67-määritys on selvästi luotettavampi uudiskasvun mittari.

Proliferaatioindeksi lasketaan 2 000 solun alueelta voimakkaaimmin proliferoivista kohdista (*hot spots*). Proliferaatioindeksin merkitys on keskeinen, koska se vaikuttaa kasvaimen graduksen (taulukko 2), seurantaan, hoitoon ja ennusteeseen.

Haasteita ovat immunohistokemian laatu, näytteen edustavuus kasvaimen todellisen suurimman proliferaation osalta ja patologin ahkeruus laskea 2 000 solua. Avuksi on kehitetty kuva-analyysohjelmia, joilla voidaan luotettavasti määrittää haiman ja ohutsuolen NET-kasvainten proliferaatioindeksi.

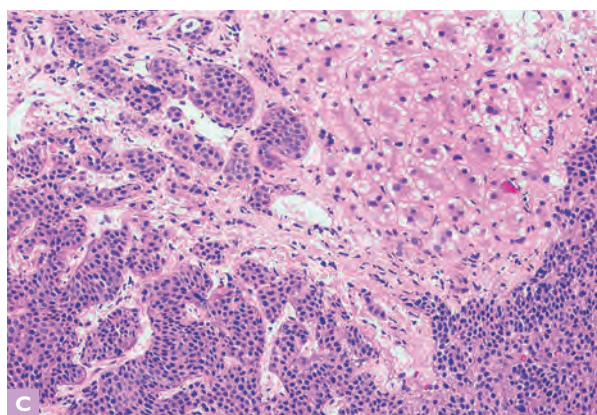
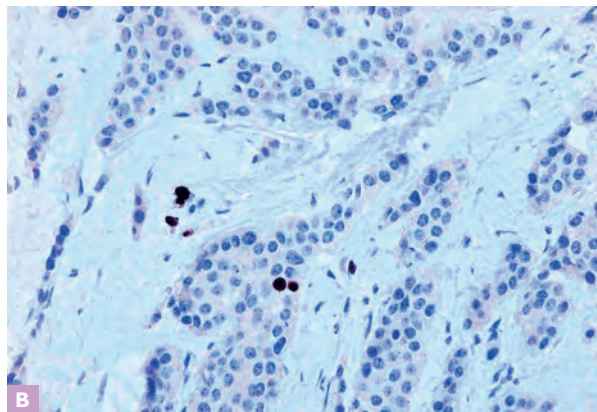


Emokasvaimen etsiminen

NET-kasvain löytyy melko usein maksassa olevan etäpesäkkeen perusteella, ja etäpesäkkeestä otettu histologinen näyte on diagnoosin edellytys. Emokasvaimen sijainnin osoittamiseen tarvitaan lisää spesifisiä merkkiaineita, ja siksi arvio emokasvaimen sijainnista tehdään yhdessä radiologin kanssa ja apuna täytyy käyttää kuvantamistutkimuksia.

TTF-1-positiivisuus viittaa siihen, että kasvain olisi peräisin keuhkoista. Ohutsuolialkuiset kasvaimet ovat puolestaan pääosin CDX-2-positiivisia toisin kuin haiman ja peräsuolen kasvaimet. Erotusdiagnoosissa voidaan käyttää apuna myös kasvaimien mahdollisesti erittämiä hormoneja, kuten serotoniinia, insuliinia, glukagonia, gastriinia, somatostatiinia, vasoaktiivista peptidiä (VIP), haiman polypeptidiä (pp), kalsitoniinia, ACTH:ta ja PTH:ta.

Huonosti erilaistuneen graduksen 3 karsinooman lähtöpaikka jää useimmiten epäselväksi. Näissä kasvaimissa on harvemmin osoitettavissa enää muuta kuin yleisneuroendokriiniset merkkiaineet kromograniniini A ja SYP. TTF-1 voi viitata keuhkoperäiseen pienisoluisen karsinoomaan, mutta se ei ole spesifi. Lisäksi graduksen 3 NEC-emokasvain voi olla hyvin pieni, vaikka tautia on jo laajalti eri puolilla elimistöä. Tällöin kasvaimen lähtöpaikan osoittaminen on joskus mahdotonta.



Kuva 2. Ohutsuolen etäpesäkkeinen, graduksen 1 NET-kasvain. A) Emokasvain ohutsuolessa, HE-värjäys. B) Proliferaatioindeksi 1 prosenttia. C) Maksassa oleva etäpesäke.

Diagnostiikan haasteet

Diagnostiikan haasteita on useita. Luokitusten jatkuvat muutokset saattavat sotkea yksittäisenkin potilaan sairauskertomusta. Esimerkiksi levinnyttä ohutsuolen NET-kasvainta on saatettu kutsua yhden potilaan sairastamishistorian aikana ensin karsinoidiksi, sitten korkealle erilaistuneeksi neuroendokriiniseksi karsinoomaksi (WHO 2) ja nykyisin etäpesäkkeiseksi graduksen 1 NET-kasvaimeksi (kuva 2).

Toinen haaste liittyy biopsianäytteisiin. Ne eivät välttämättä edusta kasvaimen todellista pahinta luonnetta, eikä niiden perusteella voi ottaa kantaa kasvaimen levinneisyyteen. Osa suoliston NET-näytteistä saadaan yksityissektorilla otetuista tähystystutkimuksista. On syytä muistaa, että kaikkialla otettujen koepalojen immunohistokemialliset jatkotutkimukset ovat välttämättömiä.

Kolmas haaste on laadukkaan immunohistokemian saatavuus. Proliferaatioindeksiä mittaava MIB-1-värjäys on usein alivärjätynyt ja joskus ylivärjätynyt. Laboratorion välisiä laatueroja tutkivan NordiQ:n mukaan samasta näytteestä tehtyjen Ki-67-määritysten väliset värjäyserot ovat eri laboratorioissa merkittäviä. Lisäksi tarvitaan tarkka patologi tutkimaan näytteet, vaikka värjäys olisi oikein.

Kirjallisuutta

Jernman J, Välimäki M, Louhimo J, Haglund C, Arola J. How to predict the metastatic potential of rectal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrin* 2012; 95(4): 317–24.

Remes SM, Tuominen VJ, Helin H, Isola J, Arola J. Grading of neuroendocrine tumours with Ki-67 requires high quality assessment practice. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(9): 1359–63.

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.

Salmela P, Tarkkanen M, Arola J, Haglund C. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkio S, Kouri M, Teppo L, toim. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2013 (painossa).

Tiensuu Janson E, Sorbye H, Welin S ym. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010; 49: 740–56.

Välimäki M, Arola J. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. *Duodecim* 2011; 127(15): 1549–59.

Keskustelu

Maija Tarkkanen, HUS: Ohutsuolikasvaimia kutsutaan kirjallisuudessa edelleen karsinoideiksi. Saako karsinoidi-sanaa käyttää?

Johanna Arola, HUSLAB: Karsinoidi-sanaa saa varmasti käyttää, koska se viittaa tässä tilanteessa koko oireyhtymään. Samalla tavalla kuin insulinooma on insuliinia tuottava kasvain, karsinoidi tarkoittaa serotoniinia tuottavia kasvaimia.

Heikki Minn, TYKS: Onko molekyyli lääketieteen puolelta tulossa apua neuroendokriinisten kasvainten diagnostiikkaan? Sitä tehdään vielä aika paljon immunohistokemian ehdoilla.

Johanna Arola, HUSLAB: Minulle ei tule mieleen mitään erityistä läpimurtoa.



*Dosentti
Marko Seppänen
TYKS*

PET-tutkimus endokriinisten kasvainten diagnostiikassa ja hoidon seurannassa

Positroniemissiotomografia (PET) yhdistettynä tietokonetomografiaan (TT) on tehokas ja lupaava menetelmä neuroendokriinisten kasvainten (NET) kuvauksissa. PET-TT-tutkimuksiin turvaudutaan silloin, kun on vahva kliininen epäily NET-kasvaimesta ja kasvainta ei ole löydetty perinteisillä kuvaustavoilla (ultraääni, tietokonetomografia ja magneettikuvaus) tai tähystystutkimuksilla. Yhdistelmäkuvaus on hyödyllinen myös silloin, kun NET-kasvaimesta halutaan tehdä mahdollisimman tarkka levinneisyys selvitys ennen mahdollista leikkausta tai määrittää kasvaimen somatostatiinireseptoreiden tiheys jatkohoitoa varten.

Suomessa hyvin erilaistuneet kasvaimet voidaan kuvata PET-menetelmällä ensisijaisesti ^{68}Ga Gallium[1,4,7,10-tetraatsyklododekaani-1,4,7,10-tetraetikkahappo]-1-NaI3-oktreotidilla (^{68}Ga Gallium-DOTA-NOC) tai vaihtoehtoisesti ^{18}F -dihydroksifenyylialaniinilla (^{18}F -DOPA). Ainoastaan huonommin erilaistuneiden NET-karsinoomien kuvauksissa (Ki-67 yli 15 prosenttia) voidaan tarvittaessa käyttää ^{18}F -fluorodeoksiglukoosia (^{18}F -FDG).

Ruoansulatuskanavan ja haiman NET-kasvaimet

Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriinisten kasvainten diagnostiikka ja levinneisyys selvitykset tehdään yleensä perinteisillä anatomisilla kuvausmenetelmillä (tietokonetomografia, magneettikuvaus ja ultraääni-tutkimus) ja tähystystutkimuksilla. Emokasvainten ja mahdollisten etäpesäkkeiden löytyminen näillä menetelmillä voi kuitenkin olla haastavaa, koska kasvaimet ovat pieniä ja niiden sijainti on vaikeasti havaittavissa.

Somatostatiinireseptoreiden gammakuvauksella (esimerkiksi ^{111}In -pentetretotidi/oktreotidi) on ollut merkittävä

Ydinasiat

- Somatostatiinireseptoreiden SPET-TT-kuvaus on tärkeä NET-kasvainten kuvantamisessa, koska se on laajasti saatavilla.
- Somatostatiinireseptoreiden PET-TT-tutkimus (^{68}Ga -DOTA-NOC) on tarkin isotooppikuvausmenetelmä NET-kasvainten diagnostiikassa.
- Somatostatiinireseptorinegatiivisten NET-kasvainten kuvantamisessa tulisi käyttää ^{18}F -DOPA-PET-TT-tutkimusta.
- Ainoastaan huonosti erilaistuneiden NET-kasvainten kuvantamisessa tulisi käyttää ^{18}F -FDG-PET-TT-tutkimusta.

rooli näiden NET-kasvainten diagnostiikassa, levinneisyys selvityksissä sekä hoidon ohjauksessa ja seurannassa. Yhdistelmäkuvauslaitteet (yksifotoniemissiotomografia, SPET yhdistetty TT:n kanssa) ovat lisänneet NET-kasvainten diagnostista tarkkuutta. Taulukossa 1 on esitetty NET-kasvaimia, jotka ilmentävät somatostatiinireseptoreita.

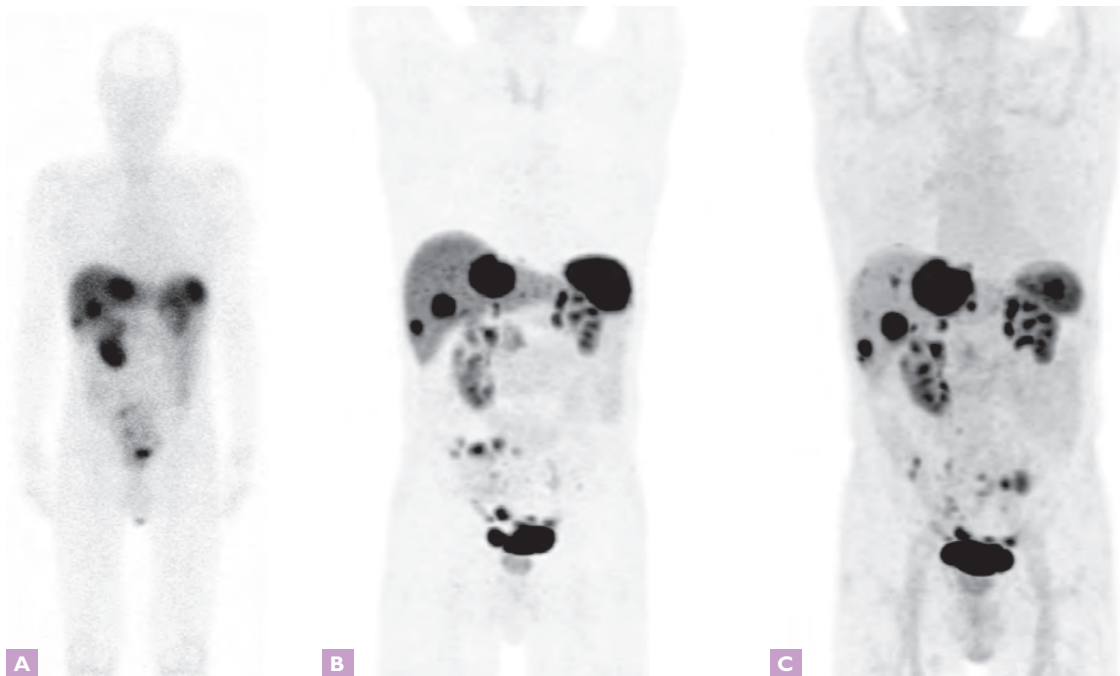
Somatostatiinireseptoreita on viittä eri alatyyppeä. Somatostatiinireseptoreiden isotooppikuvauksissa käytettävät merkkiaineet sitoutuvat yleensä vahvimmin tyyppiin 2, jota suurin osa NET-kasvaimista ilmentää. Eri merkkiaineilla voi olla kuitenkin vaihtelevasti sitoutumiskykyä myös reseptoreihin 3 ja 5 (esimerkiksi DOTA-NOC). Lähes kaikki kasvaimet ilmentävät tyyppin 3 somatostatiinireseptoria. Somatostatiinireseptoreiden kuvauksessa tavallisimmin vääriä positiivisia ja negatiivisia tuloksia aiheuttavat tekijät on lueteltu taulukossa 2.

Taulukko 1. Somatostatiinireseptoriposiitiiviset kasvaimet.

Kuvantamisen herkkyys suuri (yli 75 %)
Aivolisäkkeen kasvaimet
Gastrinoomat
Hormonaalisesti inaktiiviset haiman NET-kasvaimet
Hormonaalisesti aktiiviset haiman NET-kasvaimet, paitsi insulinoomat
Ruoansulatuskanavan NET-kasvaimet
Pienisoluinen keuhkokarsinooma
Paragangliomat
Meningeomat
Sarkoidoosi ja muut granulomatoottiset taudit
Kuvantamisen herkkyys vaihtelee (40–75 %)
Medullaarinen kilpirauhaskarsinooma
Papillaarinen ja follikulaarinen kilpirauhaskarsinooma
Rintasyöpä
Lymfoomat
Feokromosytooma
Astroosytooma

Taulukko 2. NET-kasvaimen somatostatiinireseptorikuvauksen sudenkuopat.

Väärä positiivisia	Väärä negatiivisia
Infektiot	Hyvin pienet kasvaimet (alle 5–10 mm)
Sädepneumoniitti	Maksassa olevat etäpesäkkeet (isointensiivinen)
Granulomatoottiset taudit	Oktreotidihoito
Leikkausarvet	Somatostatiinireseptori-negatiiviset kasvaintyyppit:
Aivoinfarkti	- Insulinooma
Kyhmystruuma	- Feokromosytooma
Toinen syöpä	- Medullaarinen kilpirauhaskarsinooma
Lisäperna	- Huonosti erilaistuneet NET-kasvaimet
Sappirakko	
Haiman pää (PET)	
Aivolisäke	
Lisämunuaiset	
Suolensisältö	
Virtsakontaminaatio	

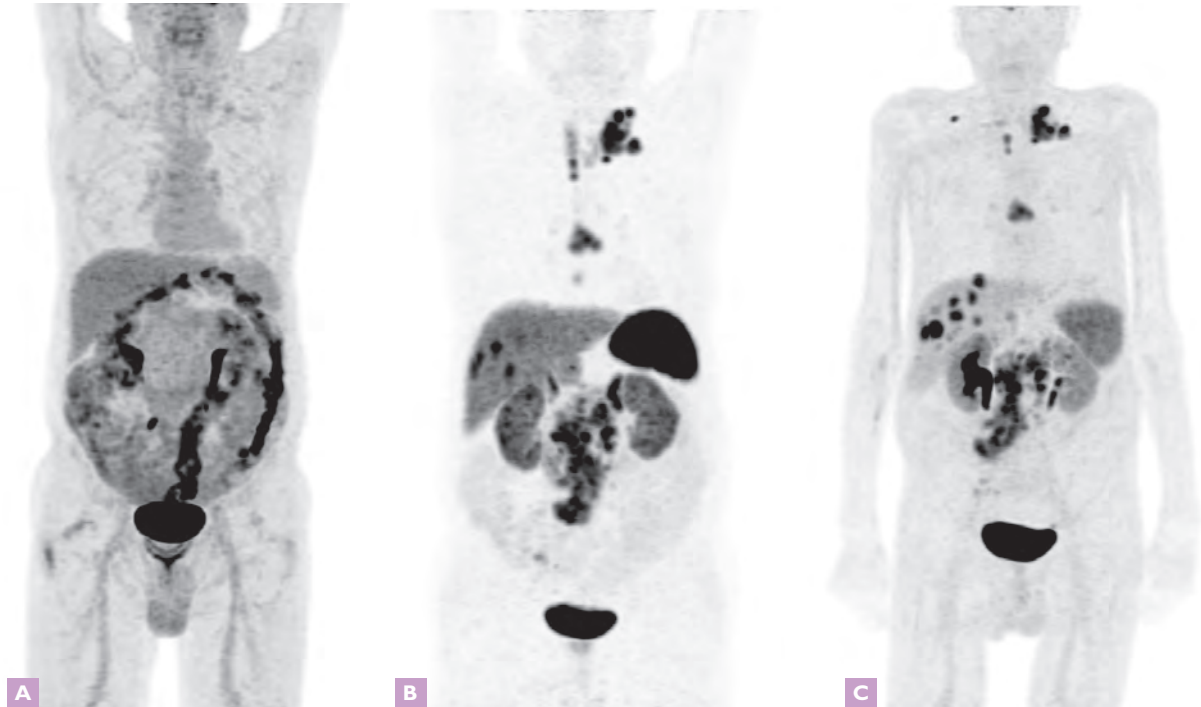


Kuva 1. 72-vuotiaalla miehellä oli vatsakramppeja ja kohonnut CgA. Vatsan tietokonetomografiakuvauksessa todettiin maksassa neljä hypervaskulaarista etäpesäkettä ja sykkyräsuolen alueella epäilty emokasvain. Hänelle tehtiin somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus ja vatsan SPET-TT-kuvaus (A), jossa nähtiin maksassa kolme reseptoriposiitiivista etäpesäkettä, ei muita löydöksiä. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC-PET-TT-kuvauksessa (B) näkyivät maksassa olevat etäpesäkkeet, peritoneumpintojen etäpesäkkeet, ohutsuolen meson etäpesäkkeet ja emokasvaimen sopiva kertymä sykkyräsuolella. Kyseessä oli graduksen 2 neuroendokriininen kasvain (Ki-67-indeksi 3 prosenttia), johon aloitettiin oktreotidihoito. Vastekuvaus tehtiin ⁶⁸Ga-DOTA-NOC-PET-TT-kuvauksella (C). Vasteen arviointi on haasteellista, koska edellisessä kuvauksessa oli käytössä eri merkkiaine.

Viime vuosina somatostatiinireseptoreiden kuvantaminen PET-TT-laitteilla on yleistynyt. Gallium-68 on generaattorilla (⁶⁸Ge puoliintumisaika on 270 päivää) tuotettava isotooppi, joka voidaan leimata somatostatiinireseptorin analogien kanssa. Eniten kokemuksia on kertynyt kolmesta eri ⁶⁸Ga-leimatusta DOTA-peptidistä (DOTA-TOC, DOTA-TATE ja DOTA-NOC). Yleisesti ajatellaan, että nämä toimivat yhtä tarkasti NET-kasvainten diagnostiikassa. Somatostatiinireseptoreiden gammakuvausten

raportoidut herkkyys- ja spesifisyyksiluvut ovat olleet hyviä ruoansulatuskanavan ja haiman NET-kasvainten diagnostiikassa. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC/TATE/NOC-merkkiaineilla tehdyt PET-TT-tutkimukset löytävät kuitenkin merkittävästi enemmän NET-kasvaimia (kuva 1) kuin somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus, kun niiden spesifisyys on yhtä suuri.

Ambrosini V ym. (2012) raportoi yhden keskuksen ⁶⁸Ga-DOTA-NOC-PET-TT-kokemukset vuosilta



Kuva 2. 69-vuotiaasta miestä kuvattiin veriripulin vuoksi. Aluksi tehtiin ^{18}F -FDG-PET-TT-kuvaus (A), jossa todettiin metabolisesti toimimattomat kasvainmassat ohutsuolen mesossa. Jatkotutkimuksena tehtiin ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET-TT (B), joka näytti somatostatiinireseptoriposiiviset tautimassat molemmiin puoliin palleaa. Kaulan imusolmukkeesta otetun näytteen perusteella kyse oli graduksen 2 neuroendokriinisesta kasvaimesta (Ki-67-indeksi 9 prosenttia) ja potilaalle aloitettiin oktreotidihoito. Vastekuvauksena tehtiin vuotta myöhemmin ^{68}Ga -DOTA-NOC-PET-TT (C), jossa oli enemmän löydöksiä. Taudin etenemistä ei voida arvioida varmuudella, koska kuvaukset on tehty eri merkkiaineella.

2007–2012. He olivat tutkineet yhteensä 1 239 potilasta NET-kasvaimen hoidon eri vaiheissa. Histopatologinen varmistus saatiin 1 127 potilaan NET-kasvaimesta ja 112 potilaalta ei löytynyt kasvainta. Yli puolella tutkituista (54,1 prosentilla) potilaista emokasvain oli lähtöisin ruoansulatuskanavan ja haiman alueelta. ^{68}Ga -DOTA-NOC-tutkimuksen herkkyydeksi saatiin 92 prosenttia ja tarkkuudeksi 98 prosenttia. Vääriä positiivisia (9 potilasta) löydöksiä aiheuttivat tulehdukselliset muutokset (reseptoriposiiviset aktivoituneet lymfosyytit). Vastaavasti vääriä negatiivisia löydöksiä (54 potilasta) todettiin, kun kasvaimen koko oli pienempi kuin 5 mm (14 potilasta; 7 mahalaukussa, 3 keuhkoissa, 1 idiopaattinen diffuusi neuroendokriinisen solun hyperplasia, 1 maksassa, 1 Merkelin solukarsinooma, 1 haimassa), paikoissa, joissa oli todettavissa fysiologista kertymää (6 haiman päässä, 1 aivolisäkkeessä) sekä kasvaintyypeissä, jotka ilmensivät vaihtelevasti somatostatiinireseptoreita (1 insulinooma, 1 feokromosytooma, 10 kohtalaisesti tai huonosti erilaistunutta NET-kasvainta). Kasvainta ei pysytetty paikantamaan 21 potilaalta. Lisäksi 4,5 prosentilta potilaista todettiin paikallinen haiman pään fysiologinen kertymä, johon ei liittynyt kasvainta.

Leimatut aminohapot (^{11}C -hydroksitryptofaani eli ^{11}C -HTP ja ^{18}F -dihydroksifenyylialaniini eli ^{18}F -DOPA) ovat myös käyttökelpoisia ruoansulatuskanavan ja haiman NET-kasvainten kuvantamisessa. Molemmat merkkiaineet ovat hyvin herkkiä ja spesifisiä löytämään

ruoansulatuskanavan ja haiman alueen NET-kasvaimet. Ne löytävät nämä kasvaimet selvästi herkemmin kuin somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus.

Vertailututkimuksia ^{18}F -DOPA:n ja ^{68}Ga -DOTA-NOC/ ^{68}Ga -DOTA-TATE:n välillä on toistaiseksi julkaistu vain muutama. Alustavasti näyttää siltä, että somatostatiinireseptoreiden PET-TT-kuvaus on herkempi löytämään NET-kasvaimet kuin DOPA-PET-TT. Tosin useiden eri merkkiaineiden vertailututkimukset ovat osoittaneet, että mikään merkkiaine ei pysty yksin näyttämään kaikkia kasvaimia niiden biologisen heterogeenisuuden vuoksi. ^{18}F -DOPalle ja ^{68}Ga -DOTA-NOCille on tyypillistä, että väärin negatiivisten löydösten määrä lisääntyy, kun NET-kasvaimen erilaistumisaste pienenee. Tulevaisuudessa ^{18}F -DOPA-PET-TT:n käyttö kohdentuu lähinnä somatostatiinireseptorinegatiivisten NET-kasvainten kuvantamiseen, kuten insulinoomien kuvantamiseen.

^{18}F -FDG-PET-TT-tutkimus ei ole suositeltava menetelmä hyvin erilaistuneiden NET-kasvainten kuvantamisessa, koska hitaasti etenevien kasvainten glykolyttinen aineenvaihdunta ei ole vilkastunutta (kuva 2). NET-kasvainten kuvantamisessa ^{18}F -FDG-PET-TT:n herkkyyks (92 prosenttia) on parempi kuin somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus (69 prosenttia) ja ^{123}I -MIBG-tutkimuksen (46 prosenttia) vasta silloin, kun kasvainten proliferaatioindeksi on yli 15 prosenttia.

Taulukko 3. Käytetyimmät NET-kasvainten merkkiaineet ja niiden käyttöaiheet.

Isotooppi	T _{1/2} (t)	Tuotanto	Merkkiaine	Effektiivinen annos (MSv)	Käyttöaihe
Yksifotoniemissiotomografia (SPET)					
¹¹¹ In	67,9	Syklotroni	¹¹¹ In-oktreotidi	6–11	NET-kasvaimet
¹²³ I	13,2	Syklotroni	¹²³ I-MIBG	2,4	Feokromosytooma Paragangliooma
Positroniemissiotomografia (PET)					
⁶⁸ Ga	1,13	⁶⁸ Ge-/ ⁶⁸ Ga-generaattori	⁶⁸ Ga-DOTA-NOC	3,8	NET-kasvaimet
¹⁸ F	1,83	Syklotroni	¹⁸ F-FDG	5,3	Huonosti erilaistuneet NET-kasvaimet
¹⁸ F	1,83	Syklotroni	¹⁸ F-DOPA	5,0	NET-kasvaimet, erityisesti somatostatiinireseptori- negatiiviset kasvaimet, mm. insulinooma, medullaarinen kilpirauhasen karsinoma, feokromosytooma, hyperinsulinismi

FDG-positiivisuudella näyttää myös olevan ennusteellista merkitystä.

Eräessä työssä tutkittiin 98 NET-potilasta ¹⁸F-FDG:llä. Vuoden seuranta-ajan aikana menehtyi 14 potilasta, joista 13 oli FDG-positiivisia. Huonosti erilaistuneet NET-kasvaimet voidaan siis kuvata luotettavasti ¹⁸F-FDG-merkkiaineella. Erityisen suositeltavaa ¹⁸F-FDG-PET-TT-tutkimuksen käyttö on silloin, kun huonosti erilaistuneen NET-kasvaimen ¹⁸F-DOPA- tai ⁶⁸Ga-DOTA-NOC-tutkimus jää negatiiviseksi.

Feokromosytooma ja paragangliooma

Feokromosytoomat esiintyvät sporadisina tai perinnöllisinä. Ne paikallistetaan pääsääntöisesti tietokonetomografian ja magneettikuvauksen avulla. Isotooppimenetelmistä eniten kokemuksia on kertynyt ¹²³I-jobenguanidi-(MIBG)-kuvauksesta ja somatostatiinireseptoreiden gammakuvauksesta. PET-tutkimusten yleistymisen jälkeen on raportoitu myös lupaavia tuloksia näiden tautien paikantamisessa ¹⁸F-FDG:llä, ¹⁸F-DOPA:lla ja hiljattain myös ⁶⁸Ga-leimatuilla DOTA-peptideillä. Valittavaan kuvausmenetelmään vaikuttavat monet tekijät: kysymyksenasettelu, taudin sporadisuus tai perinnöllisyys ja mahdolliset etäpesäkkeet.

Hiljattain on julkaistu laaja 238 henkilön aineisto, jossa tutkittaville tehtiin feokromosytoomien ja paraganglioomien seulontakuvauksina tietokonetomografia tai magneettikuvaus sekä ¹²³I-MIBG- ja

¹¹¹In-pentetreotidikuvaukset. Kaikilla näillä potilailla oli sukkinaattidehydrogenaasi-B:n, -D:n ja -C:n (SDHB, SDHD ja SDHC) geenimutaatiot. Tauti löytyi 96 tutkittavalta. Perinteisten anatomisten kuvausten herkkyys oli 86 prosenttia, somatostatiinireseptoreiden gammakuvauksen 70 prosenttia ja ¹²³I-MIBG-kuvauksen 43 prosenttia. Tutkijat suosittelivat anatomisten kuvausten ja somatostatiinireseptoreiden gammakuvauksen yhdistämistä, jolloin tutkimuksen herkkyys olisi 92 prosenttia.

Feokromosytoomien ja paraganglioomien diagnostiikassa ja seurannassa myös ⁶⁸Ga-DOTA-NOC- ja -TATE-PET-TT-kuvauksilla on raportoitu varsin korkeita herkkyys- ja spesifisyyksilukuja.

Timmers H ym. (2012) tutki tietokonetomografialla tai magneettikuvauksella ja ¹²³I-MIBG-SPET- ja ¹⁸F-FDG-PET-kuvauksilla 216 potilasta, joilla epäiltiin feokromosytoomaa tai paraganglioomaa. Anatomisesti paikannettava tauti löytyi 166 potilaalta. ¹⁸F-FDG-PET-tutkimuksen herkkyys (83 prosenttia) oli parempi kuin anatomisten kuvausten (74 prosenttia) tai MIBG-kuvauksen (50 prosenttia) etäpesäkkeisessä taudissa. FDG-kertymät olivat siis korkeampia SDHB- ja SDHD-mutaatioiden kantajilla sekä taudissa, joka liittyi von Hippel-Lindayn oireyhtymään. Perinteiset anatomiset kuvausmenetelmät toimivat vastaavasti paremmin (herkkyys 96 prosenttia) taudeissa, jotka eivät lähettäneet etäpesäkkeitä. Näiden tautien diagnostiikassa ¹⁸F-FDG:n ja ¹²³I-MIBG:n herkkyys jäi 75 prosenttiin.

Leimatuilla aminohapoilla, kuten ¹⁸F-DOPA, tehdyllä PET-TT-tutkimuksella on myös saatu erinomaisia

tuloksia feokromosytoomien ja paragangliomien paikantamisessa. Tosin erityisesti SDHB-mutaatioiden kantajilla on raportoitu myös väärä negatiivisia löydöksiä.

Medullaarinen kilpirauhassyöpä

Medullaarisen kilpirauhassyövän hoidon kulmakivi on mahdollisuuksien mukaan aina leikkaus, koska muita hyviä ja tehokkaita hoitoja ei ole. Joka toisen potilaan tauti uusii. Uusiutuman diagnostiikassa käytetään ensivaiheessa ultraääni-, tietokonetomografia- ja magneettikuvauksia. Jos ne ovat negatiivisia, seuraavaksi käyttökelpoisia tutkimuksia ovat ^{18}F -DOPA- tai ^{18}F -FDG-PET-TT. Usein nämä tutkimukset täydentävät toisiaan.

Kalsitoniiniarvo (Ct), karsinoembryonaalinen anti-geenitaso (CEA) sekä niiden kaksinkertaistumisaika vaikuttavat PET-menetelmän todennäköisyyteen löytää anatomisesti havaittavia etäpesäkkeitä. Jos kalsitoniinin mitattu taso on alle 60 pg/ml, etäpesäkkeiden löytymisen todennäköisyys ^{18}F -DOPA-PET-TT-kuvauksella on varsin pieni. Sen sijaan ^{18}F -DOPA-PET-TT-kuvaus on suositeltava, kun kalsitoniiniarvo on yli 150 pg/ml.

^{18}F -FDG-PET-TT-tutkimusta kannattaa käyttää, jos syöpä on huonosti erilaistunut tai aggressiivinen, Ki-67-arvo on korkea tai Ct:n tai CEA:n pitoisuuden kaksinkertaistumisaika on lyhyt (alle 12 tai 24 kuukautta). Näiden kasvainten kuvantamisessa ^{18}F -DOPA-tutkimus voi antaa väärän negatiivisen tuloksen.

Medullaariset kilpirauhassyövät ilmentävät somatostatiinireseptorityyppejä 2, 3 ja 5 vaihtelevasti (43–57 prosenttia). Tämän vuoksi somatostatiinireseptoreiden gamma- tai PET-kuvausta ei tällä hetkellä suositella ensivaiheen kuvaukseksi. Taulukossa 3 on esitetty kooste tavallisimpien isotooppitutkimuksien käyttöaiheista NET-kaivainten kuvantamisessa.

Kirjallisuutta

Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P ym. Comparison between ^{68}Ga -DOTA-NOC and ^{18}F -DOPA PET for the detection of gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8): 1431–8.

Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. ^{68}Ga -labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(Suppl 1): S52–60.

Binderup T, Knigge U, Loft A ym. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ^{123}I -MIBG scintigraphy, and ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med* 2010; 51(5): 704–12.

Cheng X, Bao L, Xu Z, Li D, Wang J, Li Y. ^{18}F -FDG-PET and ^{18}F -FDG-PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56(2): 136–42.

Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D ym. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48(4): 508–18.

Jimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C ym. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: A multicenter prospective study from the PGL-EVA investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1): E162–73.

Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B ym. Intraindividual comparison of ^{68}Ga -DOTA-TATE and ^{18}F -DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(5): 765–70.

Kaubanen S, Seppänen M, Ovaska J ym. The clinical value of [^{18}F] fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(1): 255–65.

Kaubanen S, Schalin-Jäntti C, Seppänen M ym. Complementary roles of ^{18}F -DOPA PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT in medullary thyroid cancer. *J Nucl Med* 2011; 52(12): 1855–63.

Koopmans KP, Neels OC, Kema IP ym. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with ^{18}F -dihydroxy-phenyl-alanine and ^{11}C -5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1489–95.

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH ym. Somatostatin receptor scintigraphy with [^{111}In -DTPA-D-Phe1]- and [^{123}I -Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(8): 716–31.

Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M ym. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1): R53–73.

Maurice JB, Troke R, Win Z ym. A comparison of the performance of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT and ^{123}I -MIBG SPECT in the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(8): 1266–70.

Naswa N, Sharma P, Nazar AH ym. Prospective evaluation of ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT in pheochromocytoma and paraganglioma: preliminary results from a single centre study. *Eur Radiol* 2012; 22(3): 710–9.

Srinajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010; 51(6): 875–82.

Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA ym. Comparison of ^{18}F -fluoro-L-DOPA, ^{18}F -fluoro-deoxyglucose, and ^{18}F -fluorodopamine PET and ^{123}I -MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4757–67.

Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA ym. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(9): 700–8.

Keskustelu

Hanna Mäenpää, HUS: Mitä mieltä olet hoitovasteen arvioinnista kahden tai neljän kuukauden välein tehtävällä Gallium-PET-tutkimuksella?

Marko Seppänen, TYKS: Siitä ei ole mitään näyttöä, eikä julkaisuja. Me kuvaamme potilaita toistuvasti Gallium-somatostatiinireseptorikuvauksilla, mutta sen tulkinta on vaikea.

On osoitettu, että tauti on sitä kiltimpi, mitä korkeammat kertymät somatostatiinikuvauksissa on. Se ilmentää siis reseptoriposiitivisuutta ja -tiheyttä. En kuitenkaan oikein tiedä, mitä minä odotan vasteelta.

Jos tauti pienenee, odottaisin todennäköisesti kertymien laskevan. Yhdessä tutkimuksessa oli tehty hoitovastetutkimukset somatostatiinireseptoreiden PET-kuvauksella ja näytetty, kuinka kertymäaktiiviteettia kuvastavat SUV (standardized uptake value) -arvot laskevat. Yhtä lailla voi ajatella, että tauti ärhäköityy, kun kertymä pienenee. En osaa vastata tähän.

Timo Sane, HUS: Miten pitkävaikutteisten somatostatiinianalogivalmisteiden käyttöä pitäisi tauottaa ennen Gallium-DOTA-NOC-kuvausta?

Marko Seppänen, TYKS: Asiantuntijat eivät ole siitä yksimielisiä, eikä yhtenäistä suositusta ole. Joidenkin suositusten mukaan pitäisi olla neljän viikon tauko ennen kuvausta, mutta osa asiantuntijoista sanoo, että hoitoa ei tarvitse tauottaa eikä sillä ole merkitystä.

Leena Moilanen, KYS: Tarkoittaako tämä neljä viikkoa sitä, että kuvaus tehdään juuri ennen seuraavaa pistosta?

Marko Seppänen, TYKS: Sitä se käytännössä tarkoittaa.

Heikki Minn, TYKS: Haluatko ottaa kantaa kuvantamisessa todettuun somatostatiinireseptorien tiheyteen? Kuvaus täytyy tehdä, jotta näemme, kannattaako lutetiumhoitoa antaa. Onko tiheydellä suhdetta hoitovasteeseen?

Hanna Mäenpää, HUS: Asia on äärimmäisen mielenkiintoinen. Kysymykseen liittyy monta puolta: mikä on kertymä, kuinka kauan lutetium pysyy solussa ja mikä on kasvaimen oikea sädeherkkyys. Emme tunne vielä kaikkia näitä muuttujia.

Marko Seppänen, TYKS: Kasvain ei ole välttämättä sädeherkkä, vaikka se on reseptoriposiitiivinen.

Hanna Mäenpää, HUS: Sitä voi tosiaan kysyä, voiko niiden väliin vetää yhtäläisyysviivan. Olemme nähneet medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan, jolla on ollut Gallium-PET-kuvauksessa voimakkaat kertymät, mutta ei minkäänlaista hoitotulosta.

Sessio VI Neuroendokriinisten kasvainten hoito



*Puheenjohtajana professori
Taina Turpeenniemi-Hujanen*

Kirurgian mahdollisuudet ja rajoitukset78

Erikoislääkäri Ilkka Heiskanen, HUS Vatsaelinkirurgian klinikka

Haiman neuroendokriinisten kasvainten lääkehoito81

Dosentti Raija Ristamäki, TYKS Syöpätautien klinikka

Muiden kuin haimaperäisten neuroendokriinisten kasvainten lääkehoito.....87

Dosentti Maija Tarkkanen, HUS Syöpätautien klinikka

Milloin ja miten maksapesäkkeet kannattaa poistaa?91

Dosentti Helena Isoniemi, HUS Elinsiirto- ja maksakirurgian klinikka

Auttaako täsmäsädehoito?.....95

Dosentti Hanna Mäenpää, HUS Syöpätautien klinikka



*Erikoislääkäri
Ilkka Heiskanen
HUS Vatsaelinkirurgian klinikka*

Kirurgian mahdollisuudet ja rajoitukset

Leikkaus on neuroendokriinisten kasvainten ainoa parantava hoito. Kuitenkin noin 80 prosenttia ohutsuolesta lähteneistä ja 70 prosenttia haimasta lähteneistä kasvaimista on lähettänyt jo diagnoosihetkellä etäpesäkkeitä. Levinneessä taudissa kirurgian tavoitteena on pienentää kasvainmassaa, estää kasvua, lievittää oireita, parantaa elämänlaatua ja pidentää elinikää.

Neuroendokriinisten kasvainten hoito vaatii monialaista yhteistyötä, kuten korkeatasoista endokrinologista keskusta, tehokasta endoskopiayksikköä, laajoja radiologisista ja isotooppilääketieteellisiä diagnostisia tutkimuksia ja toimenpidevalmiuksia, korkeatasoista patologista diagnostiikkaa ja onkologista hoitoyksikköä sekä monipuolista kirurgista kokemusta. Moniammatillinen yhteistyö on välttämätöntä. Hoitosuunnitelmat tulisi käsitellä työryhmässä, johon kuuluu vähintään endokrinologi, kirurgi, onkologi, patologi ja radiologi.

Leikkaustekniikan valinta

Leikkaus suunnitellaan kasvaimen tyypin ja sijainnin, oireiden, levinneisyyden, imusolmukkeissa mahdollisesti olevien etäpesäkkeiden, hormonierityksen ja potilaan yleistilan perusteella. Laparoskooppinen kirurgia nopeuttaa paranemista, vähentää kosmeettista haittaa ja parantaa leikkaustuloksia. Kolorektaalikirurgiassa laparoskooppinen tekniikka on jo vakiintunut, mutta se soveltuu myös neuroendokriinisiin kasvaimiin. Tekniikka yleistyy myös maksa-, haima- ja mahalaukkukirurgiassa, mutta se vaatii kirurgilta laajaa kokemusta sekä laparoskooppisesta että avokirurgiasta. Viime vuosina maksa- ja haimakirurgiassa on käytetty myös robottivälineitä tekniikkaa.

Endoskooppisella tekniikalla voi poistaa paikallisia mahalaukun tyypin I ja II sekä pieniä (alle 1 cm) peräsuolen neuroendokriinisiä kasvaimia. Laparoskooppista

Ydinasiat

- Leikkaus on neuroendokriinisten kasvainten ainoa parantava hoito.
- Levinneessä taudissa kirurgian tavoitteena on pienentää kasvainmassaa, estää kasvua, lievittää oireita, parantaa elämänlaatua ja pidentää elinikää.
- Ohutsuolen endokriinisten kasvainten hoitona on ohutsuolen ja suoliliepeen resektio, vaikka niiden täydellinen poisto ei olisi mahdollinen.
- Haiman neuroendokriinisten kasvainten hoitona käytetään laparoskooppista enukleatiota, resektiota tai laparotomia.

enukleatiota voi käyttää haiman insulinoomissa ja alle 2 cm:n toimimattomissa kasvaimissa, jos niiden sijainti on sopiva, sekä haiman häntäosan kasvainten poistossa.

Laparoskooppinen kirurgia soveltuu umpilisäkkeen, paksusuolen ja peräsuolen kasvainten hoitoon, jos imusolmukealueiden poisto on teknisesti mahdollista.

Ohutsuolen neuroendokriiniset kasvaimet

Ohutsuolen kasvaimet leikataan avoleikkauksena (laparotomia). Ohutsuolen kasvaimet oireilevat myöhään ja lähettävät aikaisessa vaiheessa etäpesäkkeitä: yli 40 prosenttia alle 1 cm:n kasvaimista on lähettänyt etäpesäkkeitä imusolmukkeisiin tai maksaan, yli 60 prosenttia 1–2 cm:n kokoisista kasvaimista ja lähes kaikki tätä isommat kasvaimet.

Hoitona on ohutsuolen ja suoliliepeen (mesenterium) resektio riippumatta siitä, onko täydellinen poisto mahdollinen vai ei, koska ohutsuolen kasvain voi aiheuttaa suolen verenkierto-ongelmia tai suolitukoksen. Suoli typistetään yli 10 cm:n tervekudosmarginaalilla. Suoliliepeen ja imurauhasten poisto ulotetaan tyveen asti, minkä lisäksi vatsakalvon takana olevat etäpesäkkeet poistetaan. Karsinoosi tai etäpesäkkeet eivät ole suoliresektion vasta-aiheita. Ohutsuolilähtöisen kasvaimen kirurgian yhteydessä poistetaan myös sappirakko.

Paikallisten imusolmukepesäkkeiden poisto saattaa parantaa potilaan ja mahdollistaa maksassa olevien pesäkkeiden poiston. Tutkimustulosten mukaan emokasvaimen resektio on itsenäinen ennustetta parantava tekijä.

Kasvaindiagnoosia edeltävä päivystyskirurgia vaiuttaa suunnitellun kirurgian valintaan. Haiman tai ruoansulatuskanavan kasvaimen, suolitukoksen tai suolistoverenvuodon vuoksi tehty leikkaus voi johtaa poistetun kasvaimen histopatologiseen diagnoosiin. Umpilisäkkeen kasvain havaitaan useimmiten päivystysleikkauksessa. Umpilisäkkeen poisto riittää kärjen pienten hyvänlaatuisten kasvainten hoidoksi. Oikeanpuoleinen hemikolektomia on tarpeen, jos kasvain on yli 2 cm:n kokoinen, kasvaa leikkauspintaan tai umpilisäkkeen suoliliepeeseen tai on *goblet cell* -kasvain. Useimmiten suoliresektio voidaan tehdä laparoskooppisesti.

Jos päivystysleikkauksessa ohutsuolesta poistettu kasvain osoittautuu neuroendokriiniseksi, potilaalle tehdään hormonaaliset ja kuvantamistutkimukset. Tulosten perusteella suunnitellaan täydentävä leikkaus. Oireiset potilaat voidaan ensin tutkia, jos he eivät tarvitse päivystysluonteista leikkausta. Taudin levinneisyys tulee selvittää, jos epäillään neuroendokriinista kasvainta, koska sen perusteella leikkaus voidaan suunnitella paremmin.

Ohutsuolesta lähtevän kasvaimen oireet korreloivat kasvainmassaan, joten kasvainmassan poisto voi lievittää oireita jopa 70–100 prosentilla potilaista ja parantaa myös lääkehoidon tehoa. Palliatiivinen kirurgia on perusteltua, jos 90 prosenttia kasvainmassasta saadaan poistettua. Huonosti erilaistuneet, graduksen 3 kasvaimet eivät ole kirurgisesti hoidettavissa.

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet ovat harvinaisia ja usein diagnoosihetkellä etäpesäkkeisiä. Laparoskooppinen enukleaatio soveltuu insulinoomiin ja pieniin toimimattomiin kasvaimiin, jos niiden sijainti on sopiva. Kasvain resektoidaan laparoskooppisesti, jos enukleaatio

ei onnistu tai kasvain on yli 2 cm:n kokoinen, toimimaton ja hyvänlaatuinen sekä sijaitsee haiman rungon ja hännän välisellä alueella. Haiman pään kasvaimet ja imusolmukkeiden poistoa vaativat kasvaimet leikataan laparotomiassa.

Haiman neuroendokriinisten kasvainten leikkausta harkitaan kuvantamistutkimusten jälkeen. Kasvaimen poiston yhteydessä tehtävällä verisuonten korjausleikkauksella on saatu hyviä tuloksia sekä toimivissa että toimimattomissa haiman neuroendokriinisissa kasvaimissa, vaikka toimimattomien kasvainten ennuste on huono.

Kirjallisuutta

Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 299–311.

Gaujoux S, Sauvanet A, Belghiti J. Place of surgical resection in the treatment strategy of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Targ Oncol* 2012; 7: 153–9.

Khan MS, Caplin ME. Therapeutic management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endoc Rel Cancer* 2011; 18: 53–74.

Kellokumpu I. Laparoskooppinen kirurgia tulevaisuudessa – missä rajat? *Duodecim* 2011; 127(1): 24–34.

Salazar R, Wiedenmann B, Ruszniewski P, toim. ENETS 2011 consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinol* 2012; 95(2): 67–178.

Välimäki MJ, Arola J. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. *Duodecim* 2011; 127: 1549–59.

Keskustelu

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: Mainitsit, että tarvitaan hyvä tiimi, jotta näiden kasvainten hoito onnistuisi hyvin. Mitä mieltä olet, missä tällaista kirurgiaa kannattaa tehdä?

Ilkka Heiskanen, HUS: Paikalla ei ole merkitystä, vaan sillä, että tiimi osaa asiansa.

Timo Sane, HUS: On selvää, että ohutsuolesta alkaneen NETin emokasvain kannattaa poistaa, vaikka tauti olisi jo levinnyt laajalle. Entä jos potilaalla on haiman NET, paljon tautia myös haiman ulkopuolella ja laajat etäpesäkkeet maksassa? Onko siitä näyttöä, että emokasvaimen poisto vaikuttaa tällaisen taudin kulkuun? Emokasvain saattaa muodostaa vain kymmenen prosenttia koko kasvainmassasta.

Ilkka Heiskanen, HUS: Siitä ei ole tieteellistä näyttöä, vaan kokemukseen perustuvaa tietoa.

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: Tuleeko eteen tilanteita, joissa kasvainta olisi onnistuttu pienentämään jollakin muulla hoidolla ennen leikkausta?

Ilkka Heiskanen, HUS: Minulla ei ole sellaisesta kokemusta.

Pirjo Evesti, TYKS: Emokasvaimen poistolla voi olla iso merkitys joillekin potilaille. Meillä oli potilas, jolla oli hankala insulinooma ja maksa täynnä etäpesäkkeitä. Emokasvaimen poistaminen helpotti muistaakseni dramaattisesti tämän potilaan hypoglykemiaa.

Timo Sane, HUS: Toiminnallisissa kasvaimissa emokasvaimen poisto kannattaa, koska etäpesäkkeet eivät ole niin aktiivisia kuin emokasvain.

Meillä on myös potilaita, joiden haiman NET-kaasvainta on hoidettu ensin streptotsotosiini-5-fluorourasiilihoidolla ja 90 prosenttia tautimassasta on hävinnyt. Tämän jälkeen loput kasvainpesäkkeet on voitu poistaa leikkaamalla.



*Dosentti
Raija Ristmäki
TYKS Syöpäklinikka*

Haiman neuroendokriinisten kasvainten lääkehoito

Haiman neuroendokriinisia kasvaimia (NET) on noin 3–5 prosenttia kaikista haiman pahanlaatuisista kasvaimista. Niistä 50–60 prosenttia on hormonaalisesti toimimattomia ja 40–50 prosenttia toimivia. Toimivista kasvaimista tavallisimpia ovat gastrinoomat, insulinoomat, glukanoomat ja vipoomat.

Leikkaus on haiman NET-kasvainten ainoa parantava hoito, mutta 60 prosenttia kasvaimista diagnosoidaan vasta etäpesäkkeisessä vaiheessa. Levinneen taudin hoitovaihtoja ovat lääkehoidon lisäksi etäpesäkkeiden leikkaus, ablatiiviset hoidot ja osalla potilaista myös radionukleotidihoito.

Somatostatiinianalogit

Hyvin erilaistuneista haiman NET-kasvaimista suurin osa ilmentää somatostatiinireseptoreita, mikä voidaan todentaa somatostatiinireseptorikartoituksella tai ⁶⁸Gallium-DOTA-TOC- tai -NOC-PET-tutkimuksella. Somatostatiinianalogeja (oktreotidi ja lanreotidi) on käytetty hormonaalisesti toimivien kasvainten lisäksi myös toimimattomien haiman NET-kasvainten hoidossa, mutta siitä ei ole hyvää tutkimusnäyttöä.

PROMID-tutkimuksessa osoitettiin, että pitkävaikutteinen oktreotidi pidentää keskisuolen NET-kasvainten etenemiseen kuluvaa aikaa keskimäärin 6 kuukaudesta 14,3 kuukauteen. Parhaillaan käynnissä olevassa CLARINET-tutkimuksessa selvitetään lanreotidin merkitystä lumelääkkeeseen verrattuna haiman ja keskisuolen hyvin erilaistuneissa NET-kasvaimissa, ja tämän tutkimuksen (NCT00353496265, ClinicalTrials.gov) tuloksia odotetaan vuoden 2013 aikana.

Käynnissä on myös tutkimus (NCT00690430, ClinicalTrials.gov), jossa vertaillaan oktreotidia ja pasireotidia. Pasireotidi (sstr 1–3 ja 5) sitoutuu oktreotidia ja lanreo-

Ydinasiat

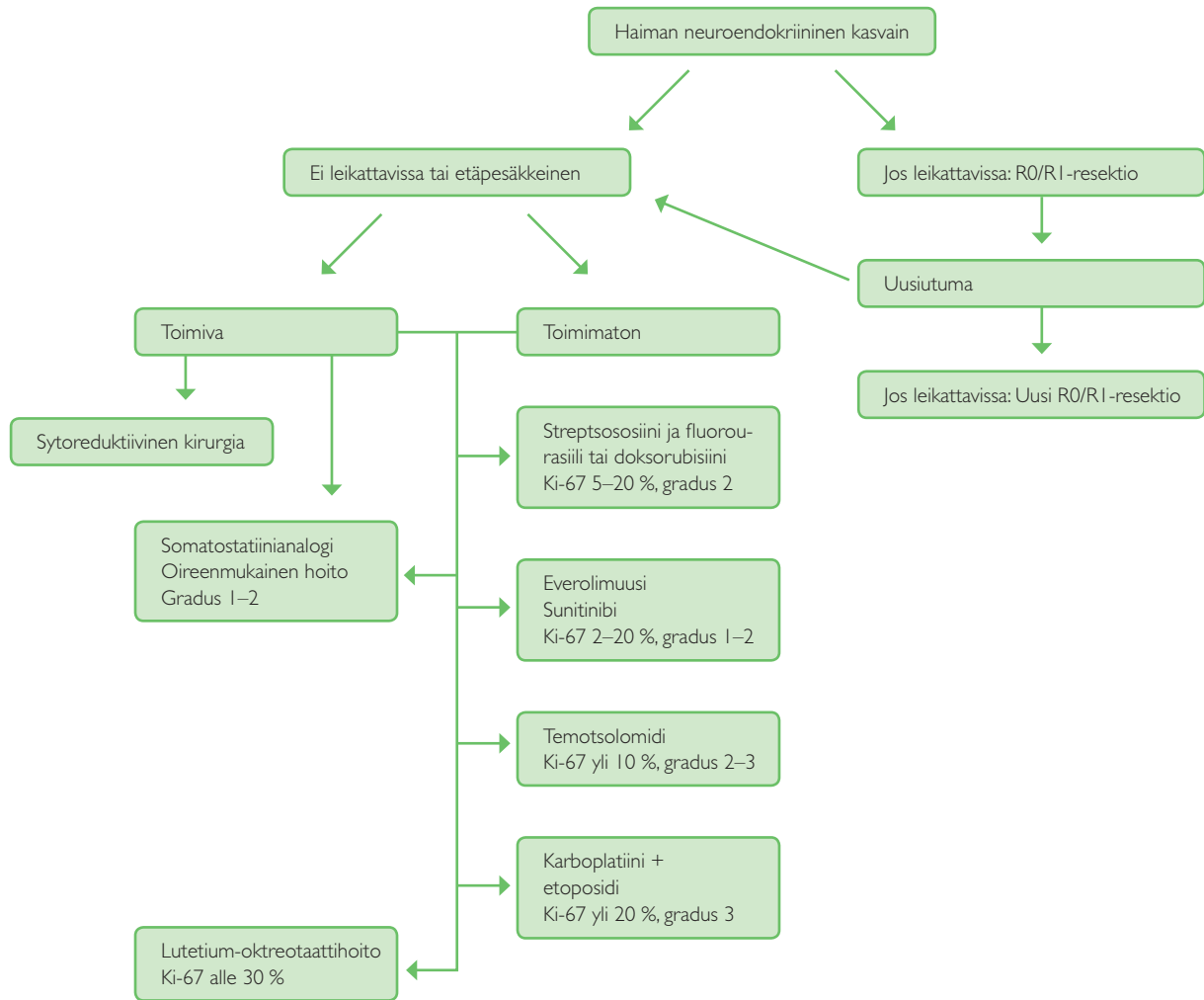
- Haiman NET-kasvainten hoitoon on useita lääkehoitomahdollisuuksia, mutta hyviä satunnaistettuja tutkimuksia on vähän.
- Somatostatiinianalogeilla on merkitystä toimivien kasvainten hoidossa ja pian saadaan tutkimustietoa niiden käytöstä toimimattomien kasvainten hoidossa.
- Tällä hetkellä on käynnissä monia vaiheen I ja 2 tutkimuksia, joissa selvitetään bevasitumabipohjaisten yhdistelmien ja tyrosiinikinaasin estäjien käyttöä haiman NET-kasvainten hoidossa.
- Solunsalpaajien, everolimuusin ja sunitinibin käyttöjärjestys on vielä avoin (kuva 1).

tidia (sstr 2 ja 5) laajemmin somatostatiinireseptoreihin, joten sillä ajatellaan olevan mahdollisesti hyötyä, kun oktreotidin tai lanreotidin teho laantuu.

Streptotsosiini

Keskisuolen NET-kasvaimista poiketen haiman NET-kasvaimet ovat varsin solunsalpaajaherkkiä. Jo 1960-luvulla osoitettiin eläinmallien perusteella, että streptotsosiini tuhoaa haiman saarekesoluja ja aiheuttaa diabetesta. Ensimmäinen potilas, jonka saarekesolukarsinoomaa hoidettiin onnistuneesti streptotsosiinilla, raportoitui vuonna 1968. Moertel kumppaneineen julkaisi vertailevat tutkimukset vuosina 1980 ja 1992.

Ensimmäisessä tutkimuksessa verrattiin yksin käytettyä streptotsosiinia (n = 42) streptotsosiinin ja fluorourasiilin



Kuva 1. Haiman neuroendokriinisten kasvainten hoitokaavio (ESMO guidelines 2012).

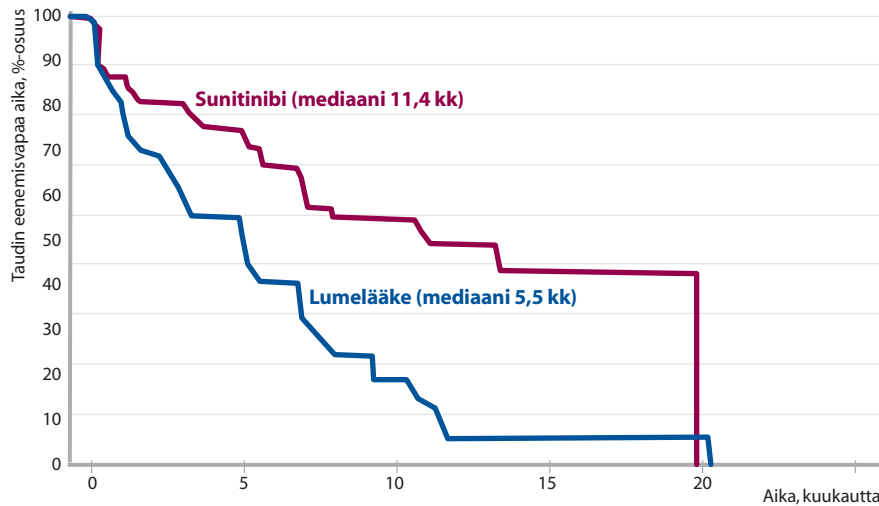
yhdistelmään (n = 42) potilailla, joilla oli levinnyt haiman NET-kaivain. Noin puolella potilaista oli toimimaton kasvain. Histologista erilaistumisastetta ei raportoitu. Hoitovasteen arvio saattoi tapahtua myös kliinisesti todetulla maksan koon pienenemisellä tai laboratoriotutkimuksilla, kun hormonaalisen tuotteen määrä oli vähentynyt. Hoitovasteiden määrä oli huomattava: streptososiinin ja fluorourasiilin yhdistelmällä saatiin hoitovaste 63 prosentille potilaista ja täydellisiä hoitovasteita 33 prosentille. Pelkällä streptososiinilla vastaavat luvut olivat 36 ja 12 prosenttia. Yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen elinikä oli 26 kuukautta ja pelkkää streptososiinia saaneiden 16,5 kuukautta. Munuaissivuvaikutuksia raportoitiin joka kolmannella potilaalla.

Vuonna 1992 julkaistussa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin streptososiinin ja doksorubisiinin yhdistelmää (n = 38) streptososiinin ja fluorourasiilin yhdistelmään (n = 34) sekä klorotsosiiniin (n = 33). Hoitovasteet arvioitiin samalla tavalla kuin edellisessä tutkimuksessa. Hoitovasteita saatiin 69 prosentille potilaista, jotka oli hoidettu streptososiinilla

ja doksorubisiinilla. Täydellinen hoitovaste oli 14 prosentilla. Vastaavat luvut olivat fluorourasiili-yhdistelmällä 45 ja 4 prosenttia sekä klorotsosiinilla 30 ja 6 prosenttia. Doksorubisiiniyhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen elinikä oli 2,2 vuotta, fluorourasiiliyhdistelmähoitoa saaneiden 1,4 vuotta ja klorotsosiinia saaneiden 1,5 vuotta. Munuaisiin kohdistui jälleen huomattavia vaikutuksia, ja seitsemän potilasta joutui dialyysihoitoon. Tässä tutkimuksessa streptososiinin ja doksorubisiinin yhdistelmähoidon tulokset olivat täysin vastaavat kuin streptososiinin ja fluorourasiilin yhdistelmähoidon tulokset edellisessä tutkimuksessa.

Streptososiiniyhdistelmien käytöstä ei löydy tuoreempia vertailevia tutkimuksia. Raportoiduissa hoitosarjoissa hoitovasteiden määrä on ollut tarkentuneiden vaste-arviokriteerien myötä selvästi pienempi kuin yllä kuvatuissa tutkimuksissa. Myöhemmissä tutkimuksissa hoitovasteita on saatu noin 20–40 prosentille potilaista.

Nykyisten hoitosuosittelujen (ENETS, ESMO) mukaan streptososiinin ja doksorubisiinin tai fluorourasiilin



Kuva 2. Lumekontrolloitu tutkimus, jossa edennyttä haiman NET-kasvainta sairastavat potilaat satunnaistettiin saamaan sunitinibia (37,5 mg suun kautta päivittäin jatkuvana hoitona) tai lumelääkettä (Raymond ym. 2011). Tutkimuksen pääte-
muuttuja oli taudin etenemisvapaa aika.

yhdistelmähoito on edelleen ensisijainen solun-
salpaajayhdistelmä edenneen haiman NET-kasvaimen
hoidossa. Nämä suositukset perustuvat yllä kuvattuihin
Moertelin ja kumppaneiden tutkimuksiin.

Temotsolomidi

Temotsolomidi on suun kautta annosteltava, dakar-
batsiinin kaltainen ei-klassinen alkyloiva solunsalpaaja.
Sillä on saatu yksittäisaineena hoitovasteita noin
20–30 prosentille haiman NET-kasvaimista. NET-solu-
linjatutkimuksissa on todettu, että temotsolomidilla ja
fluorourasiililla on synergististä sytotoksisuutta etenkin,
jos ensin annostellaan fluorourasiilia ja sen jälkeen
temotsolomidia. Retrospektiivisissä hoitosarjoissa
on saavutettu hyviä hoitotuloksia kapesitabiinin
(suun kautta annosteltava fluorourasiilin aihiolääke)
ja temotsolomidin yhdistelmällä. Strosbergin ja
kumppaneiden tutkimuksessa annosteltiin päivinä
1–14 kapesitabiinia 750 mg/m² kahdesti vuorokaudessa
ja hoitoon lisättiin päivinä 10–14 temotsolomidia
200 mg/m²/vrk. Hoitosyklin pituus oli 28 vuorokautta.
Tällä hoidolla saatiin hoitovasteita 70 prosentille
potilaista ja kahden vuoden kuluttua 92 prosenttia
potilaista oli edelleen hengissä. Asteen 3 ja 4 haittoja
tuli 12 prosentille potilaista.

Temotsolomidia on yhdistetty myös talidomidiin ja
bevasitumabiiniin. Valitettavasti näistä temotsolomidi-
yhdistelmistä ei ole tehty yhtään vertailevaa tutkimusta
eikä sellaista ole meneillään. Käynnissä on kuitenkin
vaiheen 2 tutkimuksia.

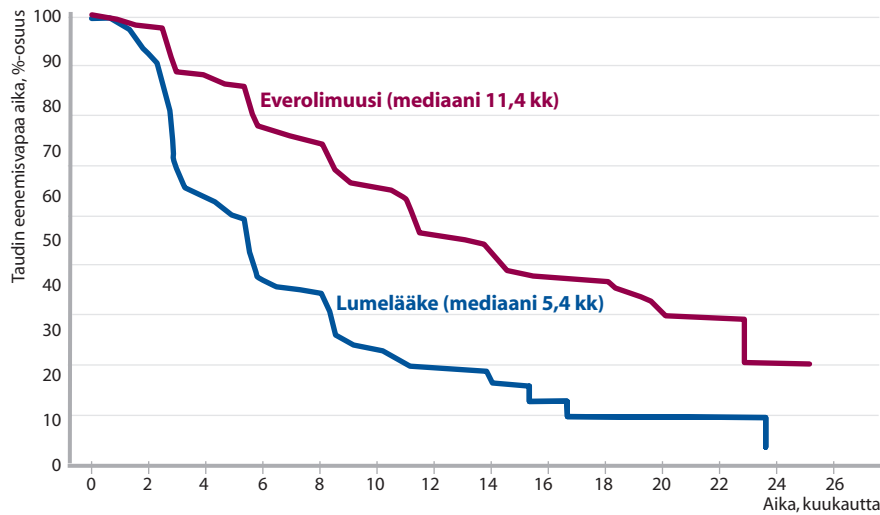
Temotsolomidilla ei ole indikaatiota haiman NET-
kasvainten hoitoon, mutta se on yleisessä käytössä.

Sunitinibi

Sunitinibi estää useita reseptorityrosiinikinaaseja (VEG-
FR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR-alfa, PDGFR-beeta,
KIT, RET, FLT3, CSF-1R), jotka osallistuvat kasvaimen
verisuonten uudismuodostukseen, kasvuun ja leviämi-
seen. Vaiheen 1 ja 2 tutkimuksissa sunitinibilla on ollut
tehoa haiman NET-kasvainten hoidossa.

Vuonna 2011 julkaistiin lumekontrolloitu satun-
naistettu tutkimus sunitinibista edenneen haiman
NET-kasvainten hoitona. Kasvainten gradus oli 1 tai
2, minkä lisäksi taudin eteneminen piti olla dokumen-
toitu. Tutkimushaarassa oli 68 potilasta, jotka saivat
sunitinibia jatkuvana suun kautta annettavana hoitona
37,5 mg päivässä. Lumehaarassa oli 85 potilasta.
Ensisijainen päätemuuttuja oli taudin etenemisvapaa
aika. Aikaisemmin 36 prosenttia potilasta oli käyttänyt
somatostatiinianalogia ja 28 prosenttia jatkoi hoitoa
tutkimuksen aikana. Lisäksi 69 prosenttia potilaista oli
saanut aiemmin solunsalpaajahoidoa. Tyypillisimmät
sunitinibin aiheuttamat asteen 3 ja 4 haittavaiku-
tukset olivat neutropenia 12 prosentilla, hypertensio
10 prosentilla, käsi-jalkaoireyhtymä 6 prosentilla ja ripu-
li 5 prosentilla potilaista. Hoitoa jouduttiin tauottamaan
noin 30 prosentilla potilaista.

Vasteita todettiin 9 prosentilla sunitinibia saaneista po-
tilaista. Sunitinibia saaneiden potilaiden keskimääräinen
aika taudin etenemiseen oli 11,4 kuukautta ja lumehaa-
rassa olevien potilaiden 5,5 kuukautta (riskisuhde 0,42,
95 %-n luottamusväli 0,26–0,66), $p < 0,001$, kuva 2).
Verrokkihaaran potilaista 69 prosenttia sai tutkimuksen
jälkeen sunitinibihoitoa. Tutkimuksen perusteella sunitinibi
sai indikaation edenneen haiman NET-kasvaimen



Kuva 3. Lumekontrolloitu tutkimus, jossa edennyt haiman NET-kasvainta sairastavat potilaat satunnaistettiin saamaan everolimuusia (10 mg suun kautta päivittäin jatkuvana hoitona) tai lumelääkettä (Yao ym. 2011). Tutkimuksen päätemuuttuja oli taudin etenemisvapaa aika.

hoitona. Suomessa sunitinibi on erityiskorvattava etenevässä, hyvin erilaistuneessa haiman NET-kasvaimessa, jota ei voi leikata tai joka on lähettänyt etäpesäkkeitä.

Everolimuusi

Everolimuusi estää mTOR:n (*mammalian target of rapamycin*) toimintaa. mTOR on proteiini, joka stimuloi solujen kasvua, jakautumista ja verisuonten uudiskasvua. NET-solulinjatutkimuksissa on osoitettu, että mTOR:n estolla on uudiskasvua estävää vaikutusta. Everolimuusin teho on osoitettu kahdessa vaiheen 2 tutkimuksessa.

Vuonna 2011 julkaistiin satunnaistettu RADIANT-3-tutkimus, jossa oli mukana 410 potilasta, joilla oli haiman NET-kasvain. Potilailla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen haiman NET-kasvain, jonka gradus oli 1 (83 prosentilla) tai 2 (17 prosentilla). Edellytyksenä oli, että taudin eteneminen oli todettu radiologisesti. Aikaisemmin 50 prosenttia potilaista oli saanut somatostatiinianalogeja, 50 prosenttia solunsalpaajahoitoa ja 20 prosenttia sädehoitoa. Somatostatiinianalogin jatkaminen oli mahdollista tutkimuksen aikana, ja 40 prosenttia potilaista sai sitä samanaikaisesti tutkimuslääkityksen kanssa. Potilaat satunnaistettiin saamaan everolimuusia (10 mg suun kautta päivittäin jatkuvana hoitona) tai lumelääkettä.

Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli etenemisvapaa elin aika. Everolimuusia saaneiden potilaiden keskimääräinen etenemisvapaa elin aika oli 11,4 kuukautta ja lumehaarassa 5,4 kuukautta (kerroinsuhde 0,34, 95 %:n luottamusväli 0,26–0,44, $p < 0,0001$, kuva 3). Recist-kriteereillä mitattuja hoitovasteita todettiin vähän (5 vs 2 prosenttia). Everolimuusia saaneista potilaista 73 prosentilla tauti stabiloitui ja lumehaaran potilaista 51 prosentilla.

Elinajan pituudessa ei ollut eroa, mutta siihen varmasti vaikutti se, että lumehaaran potilaista 73 prosenttia sai tutkimuksen jälkeen everolimuusia. Asteen 3 ja 4 haitoista tyypillisimpiä olivat anemia (6 prosentilla) ja hyperglykemia (5 prosentilla). Kaikenasteisista haitoista yleisimpiä olivat suutulehdus (57 prosentilla), ihottuma (49 prosentilla), ripuli (34 prosentilla), uupumus (31 prosentilla) ja muut tulehdukset (23 prosentilla).

Tutkimuksen perusteella everolimuusi sai indikaation edenneen haiman NET-kasvaimen hoitoon. Suomessa se on erityiskorvattava paikallisesti edenneessä tai etäpesäkkeisessä haiman NET-kasvaimessa, jonka gradus on 1 tai 2.

Huonosti erilaistuneen haiman NET-karsinooman hoito

Etäpesäkkeisten huonosti erilaistuneiden neuroendokriinisten karsinoomien hoidossa käytetään platinapohjaisia yhdistelmiä taudin lähtöpaikasta riippumatta. Sisplatiini tai karboplatiini yhdistetään yleensä etoposidiin. Pohjoismaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa ei todettu eroa sisplatiinin ja karboplatiinin hoitovasteissa eikä vaikutuksissa elin aikaan. Karboplatiinipohjaiset hoidot ovat helpommin toteutettavia polikliinisiä hoitoja, mikä lisäksi ne aiheuttavat potilaalle vähemmän haittoja.

Etäpesäkkeistä huonosti erilaistunutta neuroendokriinista karsinoomaa sairastavat potilaat elävät keskimäärin alle vuoden, joten hoidon valinnassa tulee huomioida potilaan elämänlaatu ja hoidon takia sairaalassa vietetyn ajan määrä.

Toisen linjan hoitovaihtoehtona on tutkittu vaiheen 2 tutkimuksissa temotsolomidin ja kapesitabiinin yhdistelmää. Yhdistelmähoidolla on saatu hoitovasteita 33 prosentille potilaista.

Kirjallisuutta

Moertel C, Hanley J, Johnson L. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 1189–94.

Moertel C, Lefkopoulo M, Lipsitz S ym. Streptozocin-doxorubisin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519–23.

Pavel M, Baudin E, Couvelard A ym. ENETS consensus guideline for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinol* 2012; 95: 157–76.

Raymond E, Dahan L, Raoul J-L ym. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501–13.

Rinke A, Muller H, 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.

Sorbye H, Welin S, Langer SW ym. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC Study. *Ann Oncol* 2013; 24: 152–60.

Strosberg J, Fine R, Choi J ym. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268–75.

Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S ym. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 4617–22.

Yao J, Shah M, Ito T ym. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–23.

Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D ym. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23: vii124–30.

Keskustelu

Maija Tarkkanen, HUS: Millä annoksella aloittaisit kapesitabiinin ja temotsolomidin yhdistelmähoidon, jos potilaalla on graduksen 1 kasvain, normaali munuais-ten toiminta ja normaalit maksa-arvot?

Raija Ristamäki, TYKS: Olen käyttänyt Strosbergin kaaviota ja heidän annostaan, joka on korkeampi kuin CAPTEM-kaaviossa. Hoitoon ei ole liittynyt mitään suurempia ongelmia. Tästä ei kuitenkaan ole näyttöön perustuvaa tietoa.

Johanna Paronen, HUS: Toimiiko suun kautta annosteltava fluorourasiili laskimoon annosteltavan fluorouraliisin tilalla yhdessä suun kautta annosteltavan temotsolomin kanssa? Onko sitä tutkittu?

Raija Ristamäki, TYKS: Suun kautta annosteltava kapesitabiini on jo tullut laskimoon annosteltavan fluorourasiilin tilalle.

Heikki Joensuu, HUS: Onko siitä näyttöä, että haiman neuroendokriinisten kasvainten solunsalpaajaherkkyys olisi erilainen kuin esimerkiksi keuhkon pienisoluisien karsinoomien? Voisiko ajatella, että keuhkon pienisoluisen karsinooman hoitoa voisi soveltaa myös näiden kasvainten hoitoon?

Entä miksi emme käytä näiden hoidossa gemsitabiinia, jota käytetään paljon haimakasvainten hoitoon?

Raija Ristamäki, TYKS: Gemsitabiinia on tutkittu, mutta se ei ole yhtä tehokas kuin nämä muut hoidot. Tosin tutkimukset ovat olleet pieniä.

Keuhkon pienisoluisissa karsinoomissa käytettävät lääkkeet sopivat ehkä paremmin suuren pahanlaatuisuustasteen kasvainten hoitoon. Haiman neuroendokriinisten kasvainten kirja on suuri ja mukana on paljon graduksen 1–2 syöpiä. Ne ovat myös herkkiä solunsalpaajille.

Suuren pahanlaatuisuustasteen kasvainten hoidossa käytetään platinapohjaisia lääkkeitä.

Hanna Mäenpää, HUS: Parafiinileikkeistä tehtävä MGMT-tutkimus ennustaa erinomaisesti temotsolomidin herkkyyttä gliooman hoidossa.

Ehdottaisin, että teemme sen myös NET-kaavaimissa silloin, jos meillä on useita hoitovaihtoehtoja. Tällä hetkellä MGMT-analyysia tehdään Huslabissa, ja siitä on jo suhteellisen paljon kokemusta.

Kun potilaalle aloitetaan kaksi suun kautta annettavaa lääkettä, edellytyksenä on hyvä hoitomyyntökyvyys, aterioinnin yhdistäminen lääkehoitoihin ja paljon neuvontaa. Lääkärin lisäksi tarvitaan osaava hoitaja, joka seuraa potilasta joka päivä.

Raija Ristamäki, TYKS: Vuonna 2009 Clinical Cancer Researchissa julkaistussa tutkimuksessa osoitettiin, että haiman NET-kasvaimissa todetaan useammin NGMT-puutosta verrattuna ohutsuolen NET-kasvaimiin, mikä sopii temotsolomidin tehoon haiman NET-kasvaimissa.

MGMT-tutkimus olisi varmasti hyvä, mutta se ei kuulu tällä hetkellä vielä mihinkään hoitosuositukseen ja siitä on vähän tutkimuksia.

Kaikkien suun kautta annosteltavien lääkkeiden käytössä tarvitaan hyvää neuvovaa hoitajaa, joka käy hyvin tarkkaan läpi, kuinka lääkkeitä käytetään, mitä haittoja niistä voi tulla, miten haittoja pystyy estämään ja koska pitää ottaa yhteyttä. Neuvonta on tällaisten hoitojen toteutuksen kulmakivi.

Pia Österlund, HUS: Meidän 205 potilaan aineisto on julkaistu Annals of Oncologyssa. Sen mukaan kliiniset tekijät, kuten leukosytoosi ja trombosytoosi, ennustavat hyvin hoidon tehoa, kun Ki-67 on yli 20 prosenttia. Tästä tulee todennäköisesti hyvin mielenkiintoista molekyylibiologiaa lähimmän puolen vuoden sisällä.

Maarit Bärlund, TAYS: Oletteko yhdistäneet suun kautta annettavaa fluorourosiilia streptotsosiinin sijasta kapesitabiinin kanssa?

Raija Ristamäki, TYKS: Emme ole yhdistäneet sitä kapesitabiinin kanssa.



*Dosentti
Maija Tarkkanen
HUS Syöpätautien klinikka*

Muiden kuin haimaperäisten neuroendokriinisten kasvainten lääkehoito

Neuroendokriiniset kasvaimet ovat heterogeeninen ryhmä, ja niiden emokasvaimen sijainti ja erilaistumisaste vaihtelevat. Kasvainten harvinaisuuden lisäksi hoitopäätösten tekoa vaikeuttaa se, että satunnaistettuja lumekontrolloituja tutkimuksia on tehty vähän. Vanhoissa tutkimuksissa asetelma on usein retrospektiivinen, potilasmäärä pieni, kasvaimet heterogeenisiä ja vaste-arvion menetelmät epätarkat. Kaikissa tutkimuksissa ei ole välttämättä ollut edellytyksenä taudin eteneminen ennen hoitointerventiota ja kasvainten histologia on raportoitu kirjavasti. Myös päätetapahtumat vaihtelevat.

Uudemmissa satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa tuloksiin vaikuttaa lumehaarassa hoidettujen potilaiden siirtyminen lääkehoitoon (ns. *cross-over*).

Seuraavassa esittelen muiden kuin haimaperäisten neuroendokriinisten kasvainten lääkehoidon silloin, kun kasvain ei ole leikattavissa tai se on lähettänyt etäpesäkkeitä. Aiheen laajuuden takia en käsittele lääkehoitojen sivuvaikutuksia.

Somatostatiinianalogit

Somatostatiinianalogihoidolla voidaan lieventää toiminnallisen kasvaimen aiheuttamaa oireistoa, mutta hoidolla on myös kyetty estämään taudin etenemistä indolenteissa kasvaimissa. Vaiheen 3 tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan 30 mg pitkävaikutteista oktreotidia (42 potilasta) tai lumehoidoa (43 potilasta) kerran kuussa. Nämä potilaat eivät olleet saaneet aiempia hoitoja keskusiuolen hyvin erilaistuneeseen paikallisesti edenneeseen tai etäpesäkkeiseen neuroendokriiniseen kasvaimeen. Tutkimuksessa ei edellytetty taudin etenemistä ennen hoidon aloitusta.

Ydinasiat

- Muut kuin haimasta lähtöisin olevat neuroendokriiniset kasvaimet muodostavat heterogeenisen ryhmän, jossa emokasvaimen erilaistumisaste ja sijainti sekä mahdollinen hormonaalinen oireisto ovat keskeisiä tekijöitä hoitoa suunnittelussa.
- Kasvainten heterogeenisuuden ja harvinaisuuden takia hoitoarvio tulisi tehdä moniammatillisessa hoitokokouksessa.

Lähes kaikilla potilailla kasvaimen proliferaatioaste oli enintään 2 prosenttia. Valtaosalla oli maksametastasoita mutta affisoiden suurella osalla potilaista korkeintaan 10 % osuutta maksasta. Aika taudin etenemiseen oli merkittävästi pitempi oktreotidihoidolla (14.3 kuukautta) kuin lumehoidolla (6 kuukautta, $P=0,000072$). Tuloksissa ei ollut eroa verrattaessa toiminnallisesti aktiivisia kasvaimia inaktiiveihin. Valtaosa lumehoidosta saaneista potilaista sai myöhemmin oktreotidihoitoa, kun tauti eteni. Vaikutusta kokonaiselinaikaan ei julkaisun ilmestyessä pystytty määrittämään.

Parhaillaan odotetaan tuloksia vaiheen 3 tutkimuksesta, jossa lanreotidia verrataan lumeseen hormonaalisesti toimimattomien suolikanavan ja haiman neuroendokriinisten kasvainten hoidossa (NCT00842348, www.clinicaltrials.gov).

Somatostatiinianalogi pasireotidi sitoutuu laajemmalla spektrillä somatostatiinireseptoreihin. Pasireotidi helpotti karsinoidioireyhtymän oireita 27 prosentilla

niistä potilaista, joita oktreotidi ei auttanut riittävästi. Vaiheen 3 tutkimuksessa pasireotidin tehoa verrataan oktreotidiin sellaisilla potilailla, joilla on hoitoon reagoimaton karsinoidioireyhtymä (NCT00690430, www.clinicaltrials.gov).

Somatostatiinianalogihoito tulee aloittaa aina, jos potilaalla on toiminnallisesti aktiivinen neuroendokriininen kasvain. Somatostatiinianalogihoitoa voidaan pitää ohutsuolialkusten neuroendokriinisten kasvaimien ensilinjan hoitona, jolloin vahvin näyttö on graduksen 1 kasvainten hoidosta ja oktreotidin käytöstä. Myös muissa neuroendokriinisissä kasvaimissa, kun gradus on I ja harkiten gr II kasvaimissa, somatostatiinianalogihoitoa voidaan käyttää, vaikka kyseessä olisi toiminnallisesti inaktiivi kasvain. Yleisesti jopa 70–75 prosenttia potilaista saa hoidosta oirevasteen ja biokemiallisen vasteen ja noin puolella tauti stabiloituu. Radiologisia vasteita nähdään kuitenkin vain hyvin harvoin.

Interferoni-alfa

Interferoni- α tulee yleensä harkittavaksi indolenteissa neuroendokriinisissä kasvaimissa toisen linjan hoitona somatostatiinianalogiin yhdistettynä. Satunnaistetuissa tutkimuksissa ei ole saavutettu tilastollista merkitsevyyttä, mutta tutkimukset ovat olleet potilasmääriltään pieniä ja vailla riittävää tilastollista voimaa. Näiden ja satunnaistamattomien tutkimusten mukaan interferoni-alfa tuottaa oirevasteen noin 60 prosentille ja biokemiallisen vasteen noin puolelle potilaista. Useimmiten todetaan stabiili tautitilanne mutta kasvainten pienentymistä vain 12%:lla.

Interferoni-alfa voi myös lievittää sellaisten toiminnallisten kasvaimien oireita, joiden oireet eivät ole riittävän hyvin hallinnassa somatostatiinianalogilla. Interferoni-alfaa voi käyttää vain matalan proliferaatioasteen kasvaimissa.

Solunsalpaajat

Solunsalpaajahoitoa ei suositella matalan pahanlaatuisuustasteen hyvin erilaistuneissa ohutsuolialkuisissa neuroendokriinisissä kasvaimissa. Huonosti erilaistuneissa graduksen 3 neuroendokriinisissä karsinoomissa solunsalpaajahoito on kuitenkin keskeinen. Perinteisesti ensilinjan solunsalpaajaksi on suositettu sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmää, jonka avulla noin puolet potilaista saa objektiivisen vasteen.

Pohjoismainen retrospektiivinen tutkimus kartoitti potilaita, joilla oli huonosti erilaistunut graduksen 3 neuroendokriininen karsinooma. Kasvaimet olivat paikallisesti edenneitä tai etäpesäkkeisiä ja niiden alkuperä oli maha-suolikanavassa. Mukana oli myös sellaisia karsinoomia, jotka olivat lähettäneet ensisijaisesti etäpesäkkeitä GI-alueelle ja joiden emokasvaimen sijainti oli tuntematon. Näiden neuroendokriinisten

karsinoomien hoidossa karboplatiini-etoposidi oli yhtä tehokas kuin sisplatiini-etoposidi: molemmilla hoidoilla noin kolmasosa potilaista sai täydellisen tai osittaisen hoitovasteen eikä taudin etenemisvapaassa elinajassa (4 kuukautta) eikä kokonaiselinajassa (11 kuukautta karboplatiinipohjaisella hoidolla ja 12 kuukautta sisplatiinipohjaisella hoidolla) ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Potilaat, joita hoidettiin huonon yleistilan takia hyvän oireenmukaisen hoidon keinoin ilman sytostaattihoitoa, elivät keskimäärin kuukauden.

Toisen linjan solunsalpaajahoidosta on vain vähäistä näyttöä. Yksittäisessä pienessä retrospektiivisessä tutkimuksessa temotsolomidipohjaisella hoidolla (yhdistettynä kapesitabiiniin ja osalla myös bevasitsumabiin) potilaiden keskimääräinen etenemisvapaa elin aika oli 6 kuukautta ja kokonaiselin aika 22 kuukautta. Näistä potilaista 40 prosentilla oli haimalähtöinen kasvain.

mTOR-estäjä (everolimuusi)

Everolimuusilla tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt neuroendokriininen kasvain ”karsinoidi”, jonka gradus oli matala tai keskikorkea. Puolella potilaista tauti oli alkanut ohutsuolesta ja 10 prosentilla keuhkoista. Potilaat satunnaistettiin saamaan everolimuusia 10 mg jatkuvana hoitona tai lumelääkettä. Lisäksi molemmat ryhmät saivat pitkävaikutteista oktreotidia. Everolimuusia saaneiden potilaiden keskimääräinen etenemisvapaa elin aika oli pidempi (16,4 kuukautta) kuin lumehoitoa saaneiden potilaiden (11,3 kuukautta), mutta tavoiteltua tilastollista merkittävyyttä ei saavutettu. Tähän on esitetty syiksi heterogeenista aineistoa ja satunnaistamisessa esiintynyttä epätasapainoa suorituskäytön, emokasvaimen sijainnin, aiemman sytostaattihoidon ja CGA:n mediaanin suhteen.

Everolimuusilla on indikaatio vain haimasta alkaneiden neuroendokriinisten kasvainten hoitoon. Parhaillaan on käynnissä vaiheen 3 tutkimus, jossa verrataan everolimuusin ja lumehoidon tehoa maha-suolikanavasta tai keuhkoista lähtöisin oleviin graduksen 1–2 neuroendokriinisiin kasvaimiin (NC01524783, www.clinicaltrials.gov).

Tyrosiinikinaasin estäjä (sunitinibi)

Tyrosiinikinaasia estävän sunitinibin tehosta ei ole näyttöä muiden kuin haimaperäisten neuroendokriinisten kasvainten hoidossa.

Angiogeneesin esto (bevasitsumabi)

Bevasitsumabista on toistaiseksi julkaistu vaiheen 1 ja 2 tutkimuksia, joissa on ollut rajallinen määrä potilaita ja

heterogeenisiä tutkimusasetelmia. Lääkkeen käytöstä ei ole toistaiseksi riittävä näyttö neuroendokriinisten kasvainten hoidossa.

Lopuksi

Muut kuin haimaperäiset neuroendokriiniset kasvaimet muodostavat heterogeenisen ryhmän kasvaimia, joissa emokasvaimen sijainnin, kasvaimen erilaistumisasteen ja taudin kliinisen kuvan kirjo on laaja. Hidaskulkuisen taudin etenemisen todentaminen vaatii osaamista ja edellyttää kuvantamistutkimusten sekä niiden oikean tulkinnan lisäksi potilaan yleisvoinnin, painon, mahdollisen hormonaalisen erityksen aiheuttamien oireiden ja kasvainmerkkiaineiden seurantaa.

Satunnaistettujen tutkimusten puuttuessa hoitojen valinta on vaikeaa ja vaatii potilaskohtaista arviointia, hoitovalintojen pohdintaa moniammatillisessa hoitokokouksessa sekä hoitavan lääkärin kokemusta ja perehtymistä asiaan. Aggressiivisten huonosti erilaistuneiden neuroendokriinisten karsinoomien hoitoon on valitettavan vähän vaihtoehtoja, jos platinapohjainen solunsalpaajahoito pettää tai ei sovi.

Kirjallisuutta

Arnold R, Rinke A, Klose K ym. Octreotide versus octreotide plus interferon- α in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 761–71.

Chan J, Stuart K, Earle C ym. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2963–8.

Dahan L, Bonnetain F, Rougier P ym. Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon α for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Rel Cancer* 2009; 16: 1351–61.

Faiss S, Pape U, Böhmig M ym. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon α , and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors - the International Lanreotide and Interferon α Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689–96.

Koumariou A, Antoniou S, Kanakis G ym. Combination treatment with metronomic temolomide, bevacizumab and long-acting octreotide for malignant neuroendocrine tumours. *Endocr Rel Cancer* 2012; 19: L1–L4.

Kulke M, Chan J, Meyerhardt J ym. A prospective phase II study of 2-methoxyestradiol administered in combination with bevacizumab in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 293–300.

Kvols L, Öberg K, O'Dorisio T ym. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Rel Cancer* 2012; 19: 657–66.

Kölby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 687–93.

Modlin I, Öberg K, Chung D ym. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72.

Pavel M, Baudin E, Couvelard A ym. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown Primary. *Neuroendocrin* 2012; 95: 157–76.

Pavel M, Hainsworth J, Baudin E ym. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378 (9808): 2005–12.

Plöckinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 145–62.

Rinke A, Müller H, 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.

Schnirer I, Yao J, Ajani J. Carcinoid – a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003; 42: 672–92.

Sideris L, Dube P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2012; 17: 747–55.

Sorbye H, Welin S, Langer S ym. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2012; 24: 152–60.

Tiensuu Janson E, Sørbye H, Welin S ym. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010; 49: 740–56.

Välimäki M, Arola J. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. *Duodecim* 2011; 127: 1549–59.

Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S ym. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; .doi: 10.1002/cncr.26124.

www.enets.org; European Neuroendocrine Tumor Society -järjestön ohjeet

www.esmo.org; European Society of Medical Oncology -yhdistyksen ohjeet

www.nanets.net; North American Neuroendocrine Tumor Society -yhdistyksen ohjeet

www.nccn.org; National Comprehensive Cancer Network -verkoston hoito-ohjeet

Yao J, Phan A, Hoff P ym. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1316–23.

Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom DJ ym. Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: vii124–30.

Keskustelu

Olli Carpén, TYKS: Hiipuuko neuroendokriinisten kasvainten hoitovaste jossakin vaiheessa? Entä mikä on sen mekanismi? Mitä sitten tehdään?

Maija Tarkkanen, HUS: Lääkeresistenssin kehittyminen on moninainen prosessi. Näissä kasvaimissa hoitomahdollisuuksia on paljon vähemmän kuin haimasta alkavissa neuroendokriinisissa kasvaimissa. Esimerkiksi solunsalpaajahoidot tehoavat paljon paremmin haimasta alkaviin kasvaimiin.

Kun lääkeshoidot eivät enää tehoa, selvitämme muita vaihtoehtoja kirurgin, isotooppihoitolääkärin ja sädehoitolääkärin kanssa. Usein jatkohoidojen löytäminen on vaikeaa.

Olli Carpén, TYKS: Onko tyypillistä, että hoitovasteen heikkenemiseen liittyy NET-kasvaimen graduksen nousu? Nousevatko ne joskus graduksen 3?

Maija Tarkkanen, HUS: Tällainen muuntautuminen on yleistä. Haimasta alkaneiden neuroendokriinisten kasvainten gradus muuttuu usein 2:sta 3:een, mikä muuttaa hoitolinjausta. Tämän takia biopsioita pitää ottaa myös pitkän hoidon aikana.

Joskus potilaalla saattaa olla maksassa kymmeniä kasvaimia. Jos näyte otetaan vain yhdestä, emme voi tietää, millaisia ne muut kasvaimet ovat. Tällöin myös isotooppikuvantaminen on tärkeää.

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: Usein on osoitettu, että etäpesäkkeet eivät ole keskenään biologisesti samanlaisia, jos tutkimme onkogeneja tai muita biomarkkereita. Etäpesäkkeet eivät ole välttämättä myöskään samanlaisia kuin emokasvain.

Millä menetelmillä sinä käytännössä toteat taudin etenemisen?

Maija Tarkkanen, HUS: Siihen pitäisi kiinnittää enemmän huomiota, koska potilaalla saattaa olla hoito päällä vuosien ajan. Tällöin ei voi katsoa, miten tauti on muuttunut viimeisen kolmen tai kuuden kuukauden sisällä, vaan hoidon alusta tähän hetkeen.

Kuvantamistutkimukset pitää tehdä standardoidusti ja meillä pitäisi olla luotettava radiologi, koska esimerkiksi maksassa olevien etäpesäkkeiden arviointi on vaikeaa. Meidän pitää lisäksi arvioida kokonaisuutta, potilaan oireita ja merkkiaineita. Usein potilas hyötyy moniammatillisesta arviosta.

Maarit Bärlund, TAYS: Onko karbo-etoposidihoitossa käytettävä etoposidi nykykäytännön mukaisesti suun kautta vai laskimonsisäisesti annosteltavaa?

Maija Tarkkanen, HUS: Olen sitä mieltä, että etoposidin annoksen titraus ja luotettavuus on parempi, kun lääke annostellaan laskimoon. Suun kautta annosteltaessa hyötöosuus saattaa vaihdella suuresti potilaiden välillä ja suun kautta annostelu on hankalaa.

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: Ki-67-määrittäystä käytetään NET-kasvaimissa aika paljon. Näytit tutkimuksen, jossa aggressiivisuuden raja-arvo oli yli 50 prosenttia. Se tuntui korkealta, sillä olen ajatellut, että ne ovat yleensä matalampia. Missä kasvaimissa se oli tutkittu?

Maija Tarkkanen, HUS: Tämä raja-arvo viittasi vain graduksen 3 neuroendokriiniseen karsinomaan. Määritelmän mukaisesti sen kirjo on valtavan laaja, noin 20–100. Näiden kasvainten kliininen käyttäytyminen on myös aika lailla erilaista.



*Dosentti
Helena Isoniemi
HUS Elinsiirto-
ja maksakirurgian klinikka*

Milloin ja miten maksapesäkkeet kannattaa poistaa?

Neuroendokriiniset kasvaimet (NET) lähettävät usein etäpesäkkeitä maksaan, ja eri arvioiden mukaan 40–80 prosentilla näistä potilaista on etäpesäke maksassa. Etäpesäkkeet syntyvät maksaan yleensä hematogeenisesti porttilaskimon kautta, koska useimmat NET-kaasvaimet sijaitsevat suolistossa tai haimassa, joista laskimoveri menee portaverenkiertoon ja sitä kautta maksaan. Yleensä etäpesäkkeet todetaan samanaikaisesti emokaasvaimen kanssa ja vain 25 prosenttia maksassa olevista etäpesäkkeistä on metakroonisia.

NET-kaasvainten maksassa olevien etäpesäkkeiden ennuste vaihtelee paljon eri aineistoissa, mutta se on selvästi parempi kuin muissa maksaan levinneissä kaasvaimissa. Siksi on tärkeä punnita tarkkaan eri hoitoihin liittyvät riskit, potilaan ennuste ja oireet. Leikkaus voi olla parantava hoito, mutta mahdollisuudet maksapesäkkeiden hoitoon ovat rajallisia, koska etäpesäkkeitä on usein runsaasti ja laajasti molemmissa lohkoissa.

Maksakirurgiset tekniikat ovat kehittyneet ja yhä vaikeampia leikkauksia on mahdollista tehdä ilman kuolleisuutta.

Maksaresektio

Maksaleikkaus voi olla parantava tai palliatiivinen toimenpide, jolloin leikkauksella pyritään vähentämään merkittävästi oireita ja parantamaan potilaan elämänlaatua. Noin 20 prosenttia maksaan levinneistä etäpesäkkeistä voidaan leikata. NykYTEkniikoilla voidaan poistaa jopa 70–80 prosenttia maksakudoksesta, jos jäljelle jäävä maksa on elinvoimaista ja sen toiminta on normaalia. Maksakirurgiaa tehdään yhä enemmän laparoskooppisesti.

Satunnaistettuja tutkimuksia ei ole, joten leikkaushoidon vaikutusta on vaikea arvioida, jos potilaan maksassa

Ydinasiat

- Maksaleikkaus on joko parantava tai palliatiivinen toimenpide, jolloin tavoitteena on vähentää merkittävästi potilaan oireita tai parantaa hänen elämänlaatuaan.
- Jopa 70–80 prosenttia maksakudoksesta voidaan poistaa.
- Satunnaistettuja tutkimuksia maksapesäkkeiden eri hoitomuodoista ei ole olemassa.

olevat etäpesäkkeet kasvavat poikkeuksellisen hitaasti ja ennuste on kohtalainen myös ilman leikkausta. Leikkauksen hyödyistä on kuitenkin epäsuora osoitus. Cochrane-katsaus vuodelta 2009 toteaa, että kuratiivinen maksaresektio on maksassa olevien etäpesäkkeiden ensisijainen hoito, vaikka asiasta ei ole satunnaistettuja tutkimuksia.

Suurin NET-potilaiden leikkauksia selvittänyt aineisto on monikeskustutkimus, jossa kahdeksan maksakirurgiaan erikoistunutta keskusta tutki 339 potilasta, jotka oli leikattu vuosina 1985–2009. Leikatuista potilaista 60 prosentilla oli ollut pesäkkeitä molemmissa lohkoissa ja 45 prosentille oli tehty kolmen tai useamman maksasegmentin poisto. Potilaista 14 prosentille oli tehty kaksivaiheinen leikkaus, koska tauti oli levinnyt maksaan niin laajasti. Maksaresektion lisäksi 19 prosentille oli tehty samanaikainen ablaatiohoito eli jokin pesäke oli tuhottu paikallisesti, yleensä kuumementamalla. Tutkimuksen potilaiden mediaani elossaoloaika oli 125 kuukautta eli hieman yli 10 vuotta. Viiden vuoden

kuluttua leikkauksesta 74 prosenttia potilaista oli elossa ja 10 vuoden kuluttua 51 prosenttia. Tosin 94 prosenttia potilaista oli saanut viiden vuoden aikana uusiutuman jäljellä olevaan maksaan.

Äskettäinen katsaus leikatuista NET-potilaista sisälsi 29 tutkimusta ja yhteensä 1 469 potilasta vuosilta 1990–2009. Eloonjäämisen mediaani oli 63 prosenttia R0-resektiossa (mikroskooppisesti kasvainvapaat resektiopinnat). Potilaista 37 prosenttia eli viiden vuoden kuluttua ilman oireita. Mediaania eloonjäämisaikaa ei oltu vielä saavutettu kaikissa tutkimuksissa, mutta laskennalliset 5- ja 10-vuoden eloonjäämisennusteet olivat 70,5 prosenttia ja 42 prosenttia. Etenemisvapaa eloonjääminen oli raportoitu alle puolessa tutkimuksista ja sen mediaani oli 21 kuukautta. Mediaani perioperatiivinen kuolleisuus oli 0 prosenttia ja sairastavuus 23 prosenttia. Yleisimmät leikkaukskomplikaatiot olivat haavainfektio, abskessi ja sappivuoto.

Maksaresektion ennustetta huonontavat maksan ulkopuolinen leviäminen, R2-resektio (kasvainta jää makroskooppisesti resektiopinnalle), histologinen luokitus ja synkroniset etäpesäkkeet sekä ei-hormonaalinen kasvain.

Leikattujen ja ei-leikattujen potilaiden hoitotuloksia on yritetty verrata potilassarjoissa, joissa potilaat ovat mahdollisimman samanlaisia. Yhdessä tällaisessa tutkimuksessa 73 prosenttia leikatuista potilaista oli elossa viiden vuoden kuluttua ja ei-leikatuista 29 prosenttia.

Palliatiivinen maksaresektio

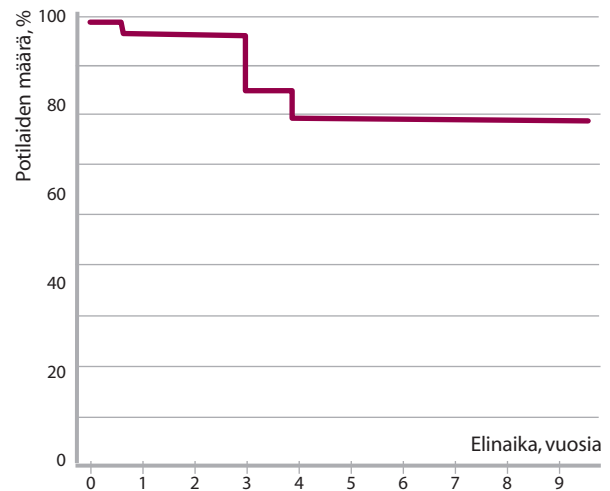
Palliatiivinen resektio voidaan tehdä osalle oireisia potilaita, jos muut hoidot eivät tehoa. Palliatiivisesta maksaleikkauksesta katsotaan olevan hyötyä, jos 80–90 prosenttia kasvainmassasta voidaan poistaa ja potilaan oireet helpottuvat.

Termoablaatio ja muut paikalliset hoidot

Termoablaatiossa tuhotaan kasvainkudosta kuumentamalla sitä paikallisesti elektrodilla. Kuumentaminen tehdään useimmiten joko radioaaltotaajuudella (RFA) tai mikroaallolla. Hoito sopii suhteellisen pieniin pesäkkeisiin, joiden läpimitta on alle 3 cm. Termoablaatio voidaan tehdä perkutaanisesti ultraääniohjauksessa, laparoskooppisesti tai avoimen kirurgian yhteydessä.

Termoablaatiosta ei ole tehty vertailevia tutkimuksia, ja suurimmissa sarjoissa on ollut alle sata potilasta. Vuoden sisällä joka kolmanteen hoidettuun pesäkkeeseen on tullut uusiutuma.

Termoablaatio on syrjäyttänyt aiemmin käytetyn etanoli-injektiohoidon. Kryoterapia on termoablaatiota vastaava



Kuva 1. Hyksin elinsiirto- ja maksakirurgian klinikassa leikatut NET-kasvaimen maksassa olevat etäpesäkkeet vuosina 2000–2012. Yhteensä on leikattu 40 potilasta, joista 38 tehtiin resektio ± RFA ja kahdelle maksansiirto. Tuloksissa ovat mukana kaikki R0–R2-leikkaukset ja myös debulking-leikkaukset.

hoito, mutta sitä käytetään harvemmin sen kalleuden ja hankalamman laitteiston vuoksi. Paikallishoito voidaan yhdistää leikkaukseen, mikäli jokin pesäke ei ole sijaintinsa takia leikattavissa.

Emokasvaimen ja maksapesäkkeiden samanaikainen leikkaus

Äskettäisessä Memorial Sloan–Kettering -keskuksen julkaisemassa sarjassa oli leikattu 36 potilasta, joista joka kolmannen emokasvain oli haimassa. Maksassa olevat etäpesäkkeet olivat 89 prosentilla potilaista multippeleja ja 81 prosentilla molemmissa maksalohkoissa. Histologisen luokituksen mukaan 56 prosentilla potilaista oli graduksen 1 kasvain ja 44 prosentilla graduksen 2 kasvain. Näistä potilaista 69 prosenttia oli oireettomia ainakin viiden vuoden ajan. Yksi potilaista kuoli leikkaukseen. Samanaikainen leikkaus on mahdollinen, mutta erittäin valikoidussa potilasaineistossa.

Me olemme tehneet valikoiduille potilaille muutamia tällaisia samanaikaisia leikkauksia ilman kuolemantapauksia.

Pelkän emokasvaimen leikkaus

Suoliston ja haiman NET-kasvaimista on julkaisuja, joissa on nähty elinaikahyötyä, jos potilaan emokasvain leikataan vaikka maksassa olevia pesäkkeitä ei voida leikata. Nämä tutkimukset eivät kuitenkaan ole satunnaistettuja, joten niiden tuloksiin tulee suhtautua varauksella.



Kuva 2. Maksasta leikattuja NET-pesäkkeitä. A) Yksittäisiä pieniä pesäkkeitä, joiden koko on alle 1 cm. B) Rykelmä pesäkkeitä yhden isomman pesäkkeen ympärillä. C) Kookas poistettu pesäke.

Kirurgia verrattuna laskimonsisäisiin hoitoihin

Äskettäisessä monikeskustutkimuksessa verrattiin 753 potilasta jotka oli hoidettu resektiolla (n = 339) tai maksan laskimonsisäisellä hoidolla (TACE yli 90 prosentissa, n = 414). Mikäli maksan tilavuudesta yli 25 prosenttia oli kasvainkudosta ja kasvain aiheutti oireita, leikkauksen tulokset olivat merkitsevästi paremmat kuin TACE-hoidon. Oireettomien potilaiden hoitotuloksissa ei ollut eroa.

Maksansiirto

Maksansiirto tulee kyseeseen äärimmäisen harvoin, jos mitkään muut hoitomuodot eivät tehoa ja potilaan oireet ovat hyvin hankalat. Lisäksi edellytyksenä on, että emokasvain on poistettu ja kasvain ei ole levinnyt maksan ulkopuolelle. Maksansiirron jälkeen potilas joutuu käyttämään pysyvästi immunosuppressiolääkitystä. Suomessa on tehty maksansiirto kahdelle karsinoidipotilaalle. Heistä toinen eli 10 vuotta siirron jälkeen ja toinen on yhä elossa kuusi vuotta siirron jälkeen.

Julkaistuissa sarjoissa 36–80 prosenttia potilaista on ollut elossa viiden vuoden kuluttua maksansiirrosta ja 17–53 prosenttia tautivapaita. Monikeskustutkimuksissa viiden vuoden eloonjäämisluvut ovat olleet hieman alle 50 prosenttia. Maksasiirroissa yleisesti katsotaan, että viiden vuoden kuluttua vähintään 50 prosenttia potilaista pitäisi olla elossa.

Kirjallisuutta

Gaujoux S, Gonen M, Tang L ym. Synchronous resection of primary and liver metastases for neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(13): 4270–7.

Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M ym. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(13): 3657–65.

Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C ym. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: Results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(12): 3129–36.

Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J ym. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4): 572–81.

Pathak S, Dash I, Taylor MR, Poston GJ. The surgical management of neuroendocrine tumour hepatic metastases. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(3): 224–8.

Saxena A, Chua TC, Perera M, Chu F, Morris DL. Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: a systematic review. *Surg Oncol* 2012; 21(3): e131–41.

Saxena A, Chua TC, Zhao J, Morris DL. Liver-directed therapy for neuroendocrine neoplasm hepatic metastasis prolongs survival following progression after initial surgery. *J Surg Oncol* 2012; 105(4): 342–50.

Keskustelu

Maija Tarkkanen, HUS: Kuinka monta maksan etäpesäkkeiden poistoleikkausta maksakirurgin pitää tehdä vuodessa, jotta laatu on hyvä? Missä näitä pitäisi tehdä?

Helena Isoniemi, HUS: Minun mielestäni maksakirurgiaa pitää tehdä vähintään jokaisessa yliopistollisessa keskussairaalassa. Siitä voidaan tietysti keskustella, riittäisikö vaativamman maksakirurgian tekemiseen Suomessa yksi keskus. Tilanne on tällä hetkellä se, että muissa yliopistollisissa keskussairaaloissa tehdään keskimäärin alle kymmenen maksaresektiota vuodessa. Me teimme viime vuonna noin 150.

Leena Moilanen, KYS: Olette seuranneet joitakin potilaita jo toistakymmentä vuotta. Miten seuranta on toteutettu ja miten usein olette kuvantaneet näitä potilaita?

Helena Isoniemi, HUS: Työnjako on sellainen, että me kirurgit hoidamme potilaiden ensimmäisen seurantakäynnin. Sen jälkeen potilaat ohjataan seurantaan endokrinologeille tai Syöpäklinikkaan, joista he palaavat tarpeen mukaan meille.

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: Mikä on suurin määrä, jonka olet tehnyt maksaresektioita samalle potilaalle?

Helena Isoniemi, HUS: Olen leikannut samaa potilasta korkeintaan neljä kertaa.

Maarit Bärlund, TAYS: Kuinka paljon te teette laparoskooppista maksakirurgiaa? Entä millainen on maksaresektioiden taso Suomessa, jos sitä verrataan muuhun Eurooppaan ja Pohjoismaihin?

Helena Isoniemi, HUS: Jos me vertaamme omia lukujamme Ranskaan, ne ovat todella vaatimattomia. Laskennallisesti meidän pitäisi tehdä nyky määrään verrattuna kolminkertainen määrä maksakirurgiaa, jotta pääsisimme samalle tasolle ranskalaisten kanssa.

Olemme aloittaneet laparoskooppisen maksakirurgian vasta muutama vuosi sitten. Arno Nordin on kehittänyt leikkausmenetelmää, ja määrät ovat kasvaneet hyvin. Luulen, että hän teki viime vuonna toistakymmentä laparoskooppista maksaleikkausta.

Caj Haglund, HUS: Me keskustelimme aikaisemmin siitä, kannattaako haimassa oleva emokasvain poistaa.

Onko mahdollista ajatella niin, että haimassa oleva emokasvain poistetaan, jotta säilytetään maksan siirtomahdollisuus?

Helena Isoniemi, HUS: Kyllä se on edellytys, jos tauti on levinnyt maksaan. Tiedämme kuitenkin, että maksan-

siirtojen tulokset ovat olleet huonompia, jos emokasvain on ollut haimassa. Täytyy tunnustaa, että emme koskaan löytäneet mistään sen potilaan emokasvainta, jolle teimme maksansiirron 6–7 vuotta sitten. Hän on yhä hengissä.

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: Millä menetelmällä todetaan ennen maksansiirtoa, että muualla ei ole perifeeristä tautia?

Helena Isoniemi, HUS: Teemme kaikki ne kuvantamistutkimukset, jotka ovat mahdollisia. Emme kuitenkaan tee erikseen leikkausta levinneisyyden selvittämiseksi, koska se aiheuttaa ongelmia maksansiirtoon.

Kirurgit ottavat leikkauksen alussa näytteet kaikilta maksansiirtoon tulevilta potilailta riippumatta siitä, onko kyseessä syöpä tai muu kasvain. Leikkaus keskeytetään, jos tauti on levinnyt maksan ulkopuolelle.

Maarit Bärlund, TAYS: On kiehtova ajatus, että kirurgialla voi olla vaikutusta lääkeresistenssiin. Onko tästä tekeillä tutkimuksia?

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: Sanoit, että potilaiden elinaika on lyhyt 3,5 vuotta, kun vertasit TACE-hoitoa kirurgiaan. Syöpälääkärin mielestä 3,5 vuoden elinaika ei ole kovin lyhyt, jos syöpä on lähettänyt jo noin paljon etäpesäkkeitä maksaan. Palliatiivinen kirurgia on siinä mielessä kiitollista, että potilaat oikeasti nauttivat hyvästä elämänlaadusta pitkään.

Onko jossakin tutkimuksessa verrattu pelkkää embolisaatiota ja kemoembolisaatiota?

Helena Isoniemi, HUS: Näillä potilailla on verrattu sekä embolisaatiota että kemoembolisaatiota. Olen sitä mieltä, että näiden kasvaimien hoitona pitää olla nykyisin TACE eikä TAE.

Heikki Joensuu, HUS: Joissakin muissa syövässä on niin, että lääkeresistenssiksi tulemisen riski on suurempi, mitä enemmän elimistössä on syöpäsoluja. Luultavasti kasvainten mutaationopeus on niille ominainen – ja mitä suurempi kasvainmassa on, sitä todennäköisemmin resistenssimutaatio iskee kriittiseen kohtaan ja aiheuttaa lääkeresistenssin. Tästä on yritetty tehdä satunnaistettuja tutkimuksia, mutta niihin ei ole saatu mukaan riittävästi potilaita.

Helena Isoniemi, HUS: Meillä on useampia esimerkkejä siitä, että tauti etenee ja me leikkaamme etäpesäkkeet pois maksasta. Jonkin ajan kuluttua tulee uusia etäpesäkkeitä, joita hoidetaan lääkkeillä vuosien ajan. Nämä syövät eivät kuitenkaan enää etene lainkaan samalla tavalla. Tämä viittaa siihen, että ehkä poistoleikkauksesta on jotakin hyötyä.



Dosentti
Hanna Mäenpää
HUS Syöpätautien klinikka

Auttaako täsmäsädehoito?

Radionuklidi- eli radioisotooppihoidoissa hyödynnetään kasvainsolun tarvetta sitoa itseensä tietty yhdiste, joka toimii radionuklidin kantajana soluun. Esimerkiksi ^{177}Lu -oktreotaattihoidossa kantaja on somatostatiinihormonin analogi. ^{131}I -MIBG (^{131}I -jodi-bentsyyliguanidiini) -hoidossa kantaja on noradrenaliinin analogi. Radiojodihoidossa jodi on sekä kantaja että säteilijä.

Maksan radioembolisaatio eli SIRT (*selective internal radiation therapy*) poikkeaa tästä periaatteesta, sillä siinä kantajana toimivat ^{90}Y -yttriumilla päällystetyt resiini-granulat, jotka tukkivat etäpesäkkeisiin meneviä verisuonia.

Erilaisia radionuklidihoitoja

Lähes kaikkien radionuklidien hoitovaikutus saadaan aikaiseksi beetasäteilyllä. Käytetyt radionuklidit poikkeavat toisistaan muun muassa beetasäteilyn kantaman ja gammasäteilyn osuuden suhteen (taulukko 1). Gammasäteilyssä on hyvät ja huonot puolensa. Sen avulla voidaan kuvantaa ja saada siten käsitys absorboituneesta sädeannoksesta ja kasvaimen levinneisyydestä (kuva 1). Toisaalta se edellyttää säteilyeristystä, jonka järjestelyt vaihtelevat gammasäteilyn määrän ja energian mukaan.

Toistaiseksi ainoa hoito, jossa hyödynnetään alfasäteilyä, on ^{223}Ra -radiumkloridi, josta on saatu suotuisia hoitotuloksia luustoon etäpesäkkeitä lähettäneessä eturauhassyövässä. Hoidon kantama on vain 100 mikrometriä.

Kliinisessä käytössä on ^{177}Lu -lutetiumin ja $[\text{Tyr}^3]$ -oktreotaatin yhdistelmä ($[\text{Tyr}^3\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3]$ -TATE) ja ^{90}Y -yttriumin ja $[\text{Tyr}^3]$ -oktreotidin yhdistelmä ($[\text{Tyr}^3\text{Y-DOTA}^0\text{Tyr}^3]$ -TOC). DOTA on radionuklidin ja peptidihormonin yhdistäjä.

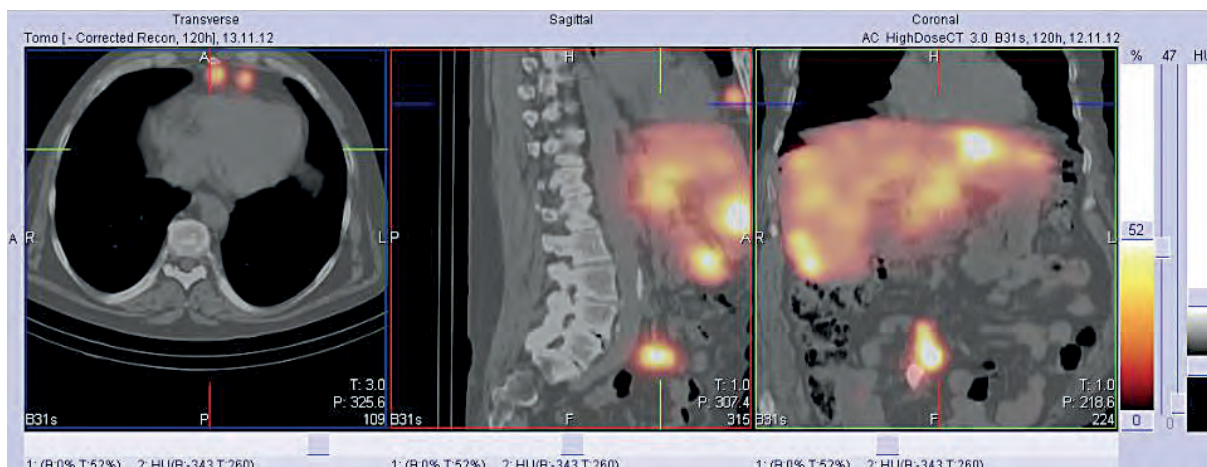
Ydinasiat

- Radionuklidihoitot ovat täsmäsädehoitoa. Hoito perustuu kasvainsoluun kiinnittyvään kantajaan, johon on liitetty säteilevä radionuklidi.
- ^{177}Lu -oktreotaatti (^{177}Lu -DOTA-TATE) hidastaa graduksen 1–2 neuroendokriinisten kasvaimien etenemistä ja vähentää niiden oireita.
- ^{131}I -MIBG-hoitoa käytetään paraganglioomassa, feokromosytomassa sekä medullaarisessa kilpirauhaskarsinomassa.
- Satunnaistettuja tutkimuksia tarvitaan ^{177}Lu -oktreotaattihoidon tehosta ja ajoituksesta verrattuna muihin hoitomuotoihin.

Radionuklidihoidon tehoon vaikuttavat asiat

Solutasolla hoidon teho riippuu radionuklidin kiinnittymisestä soluun ja kiinnittymisen kestosta. Lisäksi tulokseen vaikuttaa radionuklidin fysikaalinen puoliintumisaika. Peptidireseptoreihin perustuvassa hoidossa (PRRT, *peptide receptor radiation therapy*) on käytössä erilaisia somatostatiinihormonin analogeja. Oktreotaatin (TATE) taipumus kiinnittyä somatostatiinireseptori 2:een on yhdeksän kertaa voimakkaampi kuin oktreotidin (TOC).

Yksittäisen pesäkkeen hoitotulokseen vaikuttavat pesäkkeen koko ja verisuonitus. Mikäli kasvaimessa on laajoja huonosti verisuonitettuja tai nekroottisia alueita, hoito ei pääse kohteeseensa eikä radionuklidin kantama riitä. ^{90}Y -yttriumin kantama on suurempi kuin ^{177}Lu -lutetiumin.



Kuva 1. SPET-TT-kuvaus näyttää kolmiulotteisesti radionuklidin kiinnittymiskohdat. Kuviissa näkyy poikkeavia kertymiä sydänpussissa, maksassa ja ohutsuolessa, jossa on leikkausta odottava emokasvain.

Tästä syystä on arvioitu, että ^{90}Tt trium olisi parempi suurissa kasvaimissa ja ^{177}Lu tetium pienissä.

Kasvaimen sädeherkkyttä on vaikea ennakoida. Voimakas kertymä ei aina merkitse hyvää hoitotulosta, mikäli kasvain ei ole sädeherkkä. Syöpälajit ovat tältä osin erilaisia, kuten ulkoisesta sädehoidosta tiedetään. Esimerkiksi lymfooma on hyvin sädeherkkä, kun taas melanooma kuuluu säderesistentteihin kasvaimiin, joissa hyvä hoitotulos edellyttää suuria kerta-annoksia. Myös saman kasvainryhmän sisällä esiintyy vaihtelua.

Hoitoannoskuvauksissa (tasogammakuvaus ja leikekuvaus eli *single-photon emission computed tomography*, SPET-TT) voidaan nähdä, että saman potilaan eri pesäkkeiden kertymät voivat olla erilaisia. Myös saman potilaan hoitotulokset voivat vaihdella: esimerkiksi maksapesäkkeet voivat hoidon seurauksena pienentyä ja toisaalta peritoneaalinen karsinoosi jatkaa kasvuaan.

Rauhallisesti etenevien kasvaimien hoitovaste voi ilmaantua hitaasti, jopa vuoden kuluttua hoidon päätyttyä.

Radionuklidihoitojen haittavaikutukset

Radionuklidihoitojen haitat johtuvat radioisotoopin kiinnittymisestä terveisiin kudoksiin, erittymisestä munuaisten kautta ja verenkierron mukana tulevasta systeemisestä kertymästä, mikä aiheuttaa luuydinlamaa. Jos etäpesäkkeitä on laajalti, myös maksan kantokyky tulee ottaa huomioon.

Hoidon turvallisuuden kannalta on tärkeää, että yhdistettä kertyy mahdollisimman vähän terveisiin kudoksiin. ^{131}I -MIBG-hoidossa kertymiä tulee haitallisesti kilpirauhaseen, jos kilpirauhasta ei suojata ennen

hoitoa kaliumperkloraatilla ja kaliumjodidilla. Toistettujen radiojodihoitojen jälkeen voi ilmetä sylkirauhas- ja kyyneltiehyiden ahtaumaa, mikä näkyy jopa vuoden kuluttua sylkirauhasten äkillisenä, sylkikiveä muistutavana turvotuksena sekä runsaana kyynelvuotona.

Luuytimen saama sädeannos näkyy veriarvoissa. Ohimenevää hemoglobiinin, valkosolujen ja varsinkin trombosyyttien laskua esiintyy muutaman viikon päästä hoidosta. ^{177}Lu tetium-oktreotaattihoidon hematologiset haitat liittyvät yli 70 vuoden ikään, munuaisten heikentyneeseen toimintaan, aikaisempaan solunsalpaajahoitoon ja luustossa oleviin etäpesäkkeisiin.

Neuroendokriinisten kasvainten hoidon myöhäishaittana voi ilmetä myös munuaisten toiminnan heikkenemistä, varsinkin jos radionuklidina on ^{90}Tt trium. ^{177}Lu tetiumilla tämä haitta on selvästi harvinaisempi ja edellyttää munuaisten heikentyntä kuntoa jo ennen hoidon antamista. Hoitoa ei siksi suositella, jos potilaan munuaisten toiminta on hyvin heikentyntä. Mikäli munuaisten toiminta on heikentynyt vain lievästi, hoito voidaan toteuttaa alemmalla aktiivisuudella ja pidemmällä nesteytyksellä. Munuaisia suojaava aminohappotiputus on välttämätön ja hoidon jälkeen on huolehdittava kaikkien potilaiden riittävästä nesteytyksestä.

Radionuklidihoitoihin on liitetty toisen syövän vaara. Leukemian ja varsinkin kroonisen myelooisen leukemian ilmenemistä on kuvattu harvinaisena ilmiönä sekä radiojodin että PRRT-hoitojen jälkeen. Tämän vuoksi on tärkeää, että hoitojen käyttö mietitään tarkkaan.

Neuroendokriinisten kasvainten radionuklidihoidot

Somatostatiinireseptoreita hyödyntävät radionuklidihoidot alkoivat vuonna 1997 ^{90}Tt triumin ja oktreotidin

yhdistelmällä (⁹⁰Y-DOTA-TOC). Pohjoismaissa käytetty on ¹⁷⁷lutetium-oktreotaatti (¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE).

Graduksen 1–2 (Ki-67 alle 20 prosenttia) neuroendokriinisissa kasvaimissa on runsaasti somatostatiinireseptoreita. Tämä varmistetaan somatostatiinireseptorien gamma-kuvauksella (Octreoscan®) tai ⁶⁸Gallium-PET-tutkimuksella. Myös ¹³¹I-MIBG-hoitoja on käytetty neuroendokriinisissa kasvaimissa, mutta ne ovat korvautuneet somatostatiinireseptoreihin perustuvilla hoidoilla.

Pohjoismaisen hoitosuosituksen mukaan ¹⁷⁷lutetium-oktreotaattihoitoja ehdotetaan harkittavaksi somatostatiinireseptoreita ilmentävissä graduksen 1–2 neuroendokriinisissa kasvaimissa, jos oktreotidi- tai lanreodihoido ei tehoa. Ohutsuolen neuroendokriinisissa kasvaimissa, joissa on pieni Ki-67-arvo ja hidas proliferaatio, voidaan antaa interferonia ennen ¹⁷⁷lutetium-oktreotaattihoitoa. Haiman neuroendokriinisissa kasvaimissa voidaan antaa everolimuusia tai sunitinibia joko ennen PRRT-hoitoa tai sen jälkeen. Uudempia lääkehoitoja ei ole verrattu PRRT-hoitoihin.

Aggressiivisemmissä neuroendokriinisissa kasvaimissa on vähemmän somatostatiinireseptoreita. Lutetium-oktreotaattihoitoja on kuitenkin käytetty menestyksellisesti vielä graduksen 3 kasvaimissa, mikäli Ki-67 on alle 30 prosenttia. Suotuisia hoitotuloksia on harvinaisena kuvattu myös aggressiivisemmissä taudeissa, joissa Ki-67 on ollut jopa 50 prosenttia.

Suuressa vaiheen 2 tutkimuksessa, johon osallistui 1 109 etenevää neuroendokriinista kasvainta sairastavaa potilasta, hoitona oli ⁹⁰yttrium-oktreotidi (⁹⁰Y-DOTA-TOC). Radiologisia vasteita saatiin 34 prosentille potilaista ja biokemiallisia vasteita 16 prosentille. Oireet lievittyivät 30 prosentilla potilaista. Ikävä kyllä munuaisvaikutuksia esiintyi paljon, sillä peräti 9 prosentilla potilaista esiintyi vakavaa pysyvää munuaistoksisuutta. Munuaisvaikutukset liittyivät korkeaan ikään, jo ennen hoitoa heikentyneeseen munuaisten toimintaan ja isotoopin suureen munuaiskestävyyteen. Lisäksi kaikki potilaat eivät olleet saaneet munuaista suojaavaa aminohappoliuosta.

¹⁷⁷Lutetium-oktreotaattihoito (¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE) on paremmin siedetty, sillä munuaishaitat ovat harvinaisia sekä vältettävissä oikealla potilasvalinnalla ja hoidon yhteydessä annettavalla munuaista suojaavalla infuusiolla. Luuydin- ja munuaisvaikutukset rajoittavat hoidon antamista.

GEPNET-potilaiden hoitotutkimukseen osallistui 310 potilasta. Kolme kuukautta hoidon päättymisestä osittaisen hoitovasteen (PR) oli saanut 29 prosenttia potilasta ja vähäisen hoitovasteen (mPR) 16 prosenttia potilasta. Eteneminen pysähtyi 35 prosentilla (SD) ja tauti eteni ilman vastetta 20 prosentilla (PD). Somatostatiinireseptorien gammakuvauksessa (Octreoscan®)

ennen hoitoa todettu voimakas kertymä ennakoi hyvää hoitotulosta. Hoito parantaa merkittävästi elämänlaatua ja vähentää kasvaimen liittyviä oireita, kuten ripulia, kipuja, hengenahdistusta ja uupumisen tunnetta.

Tavallisesti annetaan neljä hoitoa 8–12 viikon välein. Optimaalista aktiivisuutta, hoitojen välistä aikaa tai hoitojen lukumäärää ei ole selvitetty satunnaistetuissa tutkimuksissa. Munuaisten sietämä kumulatiivinen annos on määräytynyt ulkoisen sädehoidon perusteella. Yksittäiset potilaat ovat saaneet yli 23 grayn annoksia ilman välittömiä haittoja. Toisaalta potilaita on seurattava vuosia ennen kuin hoidon turvallisuus voidaan varmistaa. Hyviä kokemuksia on saatu sellaisten potilaiden toistetuista hoitosarjoista, joilla ei ole ollut enää muita hoitovaihtoehtoja ja joiden munuaisten toiminta on säilynyt hyvänä.

Omat kokemukset

Suomessa ¹⁷⁷lutetium-oktreotaattihoitoja annetaan Hyksissä, Taysissa ja Docrateksessa. Hyksin Syöpätautien klinikalla hoidot käynnistyivät 11.1.2011. Kahden vuoden aikana olemme hoitaneet 40 potilasta ja antaneet 123 hoitoa. Näistä potilaista 37:llä on ollut etenevä graduksen 1–2 neuroendokriininen kasvain, kahdella paragangliooma ja yhdellä medullaarinen kilpirauhaskarsinooma. Alustavissa 29 potilaan vastearvioissa 2–5 hoidon jälkeen on havaittu, että 13 potilaan (45 prosentin) kasvain on pienentynyt, 13 potilaan (45 prosentin) kaikki pesäkkeet ovat pysyneet ennallaan stabiileina, yhden potilaan (3 prosentin) maksassa olevat etäpesäkkeet ovat pienentyneet ja peritoneaaliset muutokset ovat lisääntyneet ja kahden potilaan (7 prosentin) kasvain on edennyt hoidon aikana. Tähän mennessä neljän potilaan tauti on edennyt hoitojen jälkeen.

Maksan rajoittuneessa taudissa on saatu hyviä kokemuksia myös PRRT-hoidon jälkeen annettavasta radioembolisatiosta (SIRT). Pienessä, 23 potilaan aineistossa radiologisia vasteita nähtiin 30 prosentilla, biokemiallisia 54 prosentilla ja oireiden lievittymistä 80 prosentilla potilaista.

Medullaarisen kilpirauhaskarsinooman radionuklidihoido

On arvioitu, että etäpesäkkeistä medullaarista kilpirauhassyöpää sairastavia löytyy vuodessa yksi miljoonaa asukasta kohden. Taudin etenemisnopeudessa on suuria vaihteluita: osalla potilaista etenemistä ei nähdä viiden vuoden seurannassa ja toisaalta osa etenee hyvin rajusti. Hoidon oikea ajoitus vaatii siis kokemusta.

Medullaariseen kilpirauhassyöpään on löytynyt tehokkaita lääkkeitä, esimerkiksi vandetanibi. Uudet hoidot kuitenkin parhaimmillaan vain hidastavat taudin kulkua,

Taulukko 1. Radionuklidien ominaisuuksia.

Radionuklidi	Säteily	Säteilyeristys	Hoitoannoskuvaus	Puoliintumisaika	Hoidon kantama
¹⁷⁷ Lutetium	Beeta ja gamma	1 vrk	Kyllä	6,9 vrk	2 mm
⁹⁰ Yttrium	Beeta	Ei	Ei	2,7 vrk	11 mm
¹³¹ Jodi	Beeta ja gamma	2–5 vrk	Kyllä	8 vrk	2,9 mm
²²³ Radium	Alfa	Ei	Huonolaatuinen	11,4 vrk	100 mikrom

joten radionuklidihoidoille on hoitokaaviossa tilaa, mikäli tutkimusannoskuvauksissa on riittävästi kertymiä.

Medullaarisessa kilpirauhassyövässä on käytetty kahta radionuklidihoidoa: peptidireseptoreihin perustuvaa hoitoa ja ¹³¹I-MIBG-hoitoa. Julkaistut potilassarjat ovat pieniä, koska sairaus on harvinainen. Eräässä tutkimuksessa oli 18 medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastavaa potilasta, joista kuusi (30 prosenttia) sai osittaisen vasteen sai ja kuuden potilaan tauti pysyi stabiilina.

Vaiheen 2 tutkimukseen seuloitiin 46 potilasta, joilla oli etenevä etäpesäkkeinen medullaarinen karsinooma. Heistä 31:llä (67 prosentilla) oli ⁹⁰Y-oktreotidihoitoon riittävä kertymä tutkimusannoskuvauksessa. Heille annettu kokonaisaktiivisuus oli 1,7–29,6 GBq ja mediaani oli 12,6 GBq. Yhdeksällä potilaalla (29 prosentilla) seerumin kalsitoniinitaso laski ja 18 potilaalla (58 prosentilla) kalsitoniinin kahdentumisaika piteni 100 prosenttia. Tämä muutos heijastui myös elinaikaan. Mikäli seerumin kalsitoniinin puoliintuminen piteni 100 prosentilla, potilaat elivät hoidon jälkeen 75 kuukautta. Muiden potilaiden mediaani elinaika oli 11 kuukautta.

Radionuklidihoidon edellytyksenä ovat gammakuvaus- tai PET-tutkimuksessa näkyvät kasvainalueiden kertymät, mutta oman kokemuksemme mukaan voimakkaat kertymät ⁶⁸Ga-PET-tutkimuksessa eivät yksin merkitse hyvää ¹⁷⁷Lutetium-oktreotaattihoidon tulosta. Hoitotulos riippuu myös kasvaimen sädeherkkyydestä.

Feokromosytooma ja paragangliooma

Solunsalpaajien lisäksi feokromosytoomaa ja paragangliomaa on tehokkaasti hoidettu radioisotoopeilla. Käytetty hoito on ¹³¹I-MIBG, ja noin 60 prosenttia potilaiden pesäkkeistä kerää tätä radioisotooppia. Kertyminen varmistetaan ennen hoitoa tehtävällä tutkimusannoskuvauksella. Hoitovaikutus nähdään noin 30 prosentilla potilaista ja 40 prosentilla pesäke stabiloituu. Hoitokaaviot eivät ole vielä vakiintuneet, mutta tavallisesti käytetään 3,7–7,4 GBq:n aktiivisuutta muutaman kuukauden välein vasteen mukaan.

Peptidireseptoreita hyödyntäviä hoitoja on käytetty myös menestyksellä feokromosytoomaa ja paragangliomaa

sairastavilla. Sarjat ovat olleet pieniä. Erässä tutkimuksessa neljä feokromosytoomapotilasta (n = 11) ja kolme paragangliomapotilasta (n = 28) sai radiologisen vasteen.

Omat kokemuksemme sekä ¹³¹I-MIBG- että ¹⁷⁷Lutetium-oktreotaattihoidosta ovat olleet hyviä. Kumminkin hoitomuodot edellyttävät hyvää munuaisten toimintaa. Radionuklidihoidon oikea ajoitus on tässäkin tautiryhmässä tärkeää.

Tulevaisuus

Lähipuosina radionuklidihoidot tulevat kehittymään monialaisesti.

Meneillään on suuri vaiheen 3 tutkimus, jossa verrataan ¹⁷⁷Lutetium-oktreotaattihoidoa korkea-annoksiseen oktreotidihoitoon (60 mg). Lisäksi tarvitaan satunnaisesti tutkimuksia, joissa verrataan PRRT-hoitoja uusiin lääkehoitoihin, kuten everolimuusiin ja sunitinibiin. Eri peptidireseptorihoitojen sekä eri radionuklidien yhdistelmien (¹⁷⁷Lu ja ⁹⁰Y) tehon ja haittavaikutusten vertaileminen satunnaistetuissa tutkimuksissa on myös tärkeää.

Parhaillaan on käynnissä satunnaistettu tutkimus, jossa GEPNET-kasvainpotilaille annetaan kapesitabiinia sädeherkistäjänä ⁹⁰Y-oktreotaattihoidon lisänä.

Maksassa olevien etäpesäkkeiden hoito intra-arteliaalisesti on samoin mielenkiintoisessa kehitysvaiheessa ja pienistä potilassarjoista saadut alustavat tulokset ovat lupaavia.

Hyvin mielenkiintoinen on myös vaiheen 2 tutkimuksissa oleva hoitomuoto, jossa hyödynnetään medullaarisen kilpirauhassyövän CEA-eritystä. Aikaisemmat CEA:n vasta-aineeseen perustuvat radionuklidihoidot ovat osoittautuneet heikkotehoisiksi, mutta uudessa hoitomuodossa käytetään kaksoisvasta-ainetta. Lääkkeen CEA-vasta-aine sitoutuu ensin medullaarisen kilpirauhassyövän soluihin, minkä jälkeen sitoutumattoman lääkkeen annetaan huuhtoutua pois. Sitten potilas saa histonia, johon radionuklidi on kiinnitetty. Bispesifinen vasta-aine tunnistaa histonin ja kiinnittää sen itseensä. Näin radionuklidi on saatu sidottua solun pinnalle CEA- ja histonivasta-aineiden avulla. Tällaista hoitomuotoa sanotaan pretargetoiduksi radioimmunoterapiaksi

(pRAIT). Tähän tutkimukseen osallistui 42 potilasta, joista 76 prosentilla tauti stabiloitui merkittävästi tai saavutettiin radiologista vastetta. Potilaista 57 prosentilla CEA laski tai sen kahdentumisnopeus hidastui vähintään 100 prosenttia.

Tulevaisuudessa näemme myös alfasäteilyn mahdollisuudet kasvainten hoidossa. Sen hyötynä on säteilyn lyhyt kantama, mutta toisaalta sen käytössä on noudatettava suurta varovaisuutta, koska sen vaikutus kudoksiin on suhteellisen voimakas.

Radionuklidihoidot ovat kehityskaarensa alkupäässä. Tehokkaat hoidot eivät yksin riitä, vaan lisäksi tarvitaan satunnaistettuja tutkimuksia, joissa noudatetaan muissa syöpätutkimuksissa käytössä olevia periaatteita.

Kirjallisuutta

Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A ym. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas - the importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(2): 111–9.

Barbet J, Bardès M, Bourgeois M ym. Radiolabeled antibodies for cancer imaging and therapy. *Methods Mol Biol* 2012; 907: 681–97.

Castellani MR, Seregini E, Maccauro M. MIBG for diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma: is there still a role? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52(4): 430–40.

van Essen M, Krenning EP, Kam BL ym. Salvage therapy with (177) Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51(3): 383–90.

Ezziddin S, Meyer C, Kabancova S ym. 90Y Radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2012; 53(11): 1663–9.

Garske U, Sandström M, Johansson S ym. Lessons on tumour response: Imaging during therapy with (177) Lu-DOTA-octreotate. A case report on a patient with a large volume of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Theranostics* 2012; 2(5): 459–71.

Imhof A, Brunner P, Marincek N ym. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2416–23.

Iten F, Müller B, Schindler C. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 2007; 13(22 Pt 1): 6696–702.

Khan S, Krenning PE, van Essen M ym. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52: 1361–8.

Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M ym. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrin Rel Cancer* 2010; 17(1): R53–73.

Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH ym. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2754–62.

Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH ym. Treatment with radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate; toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–30.

Lang BH, Wong IO, Wong KP ym. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery* 2012; 151(6): 844–50.

Salaun PY, Campion L, Bournaud C ym. Phase II trial of anticarcinoembryonic antigen pretargeted radioimmunotherapy in progressive metastatic medullary thyroid carcinoma: biomarker response and survival improvement. *J Nucl Med* 2012; 53(8): 1185–92.

Öberg KE. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24(4): 282–93.

Keskustelu

Niina Matikainen, HUS: Mikä on hoitojen järjestys, jos potilaan tauti etenee mutta hänen kliininen tilanteensa on niin hyvä, että jatkohoitoja voidaan harkita? Leikataanko etäpesäkkeet ensin vai annetaan-ko radionuklidihoidoja? Kummastakaan ei ole tehty satunnaistettuja tutkimuksia.

Hanna Mäenpää, HUS: Leikkaus on aina ensisijainen.

Maija Tarkkanen, HUS: Kumpi on maailmalla käytetympi: yttrium- vai lutetium-oktreotaattihoido?

Mikä on yttriumhoidon asema tulevaisuudessa?

Hanna Mäenpää, HUS: Itse asiassa yttriumin ja lutetiumin yhdistelmä on nykyisin käytetty. Sen tulokset ovat hyviä, mutta se aiheuttaa asteen 4–5 munuaisvaikutuksia yhdeksälle prosentille potilaista.

En voi hyväksyä sitä, kun monen potilaan odotettavissa oleva elinaika on vuosikausia.

Carl Blomqvist, HUS: Mitä hoito nykyään maksaa?

Hanna Mäenpää, HUS: Se riippuu siitä, mitä hintaa kysyt. Tällä hetkellä yksi hoitokerta maksaa 6 000 euroa.

Johanna Paronen, HUS: Nyt näkemämme hoitovaste saattaa muuttua, koska NET-kasvaimet ovat hidas-kasvuisia. Aiemmin Uppsalassa hoidettujen potilaiden tietokonetomografiakuvista voi nähdä, että joskus kasvain on kutistunut vasta muutaman vuoden kuluttua hoidosta.

Meillä oli yksi potilas, joka sai erittäin vakavan trombosytopenian ja joutui sen takia sairaalaan. Hän toipui kuitenkin hyvin ja sietä seuraavan lutetiumhoidon hyvin. Haittavaikutuksia voi siis tulla.

Miten tiheästi te seuraatte potilaan verenkuva, maksa-arvoja ja munuaisarvoja? Seuraatteko arvoja joka viikko vai joka toinen viikko?

Hanna Mäenpää, HUS: Ensin teimme seurantatutkimukset joka viikko, koska halusimme olla varovaisia uuden hoitomuodon kanssa. Sitten me harvensimme kahden viikon välein tapahtuvaan mittaukseen. Nykyisin me teemme seurantatutkimukset hoidon 1., 4. ja 6. viikolla ja ennen hoitoa. Hoito pitää tilata kaksi viikkoa ennen, joten se on tällä hetkellä vähän ongelmallista.

Hanna Paavonen, HUS: Lutetium-oktreotaatin luuydinvaikutukset ovat varmaan melko harvinaisia.

Hanna Mäenpää, HUS: Se täytyy kuitenkin ottaa vakavasti, jos näemme siitä merkkejä. Yleensä pystymme poimimaan riskiryhmään kuuluvat potilaat etukäteen, koska he ovat usein yli 70-vuotiaita ja heillä on veren-

painetauti, diabetes tai takana rankkoja hoitoja. Heille me käytämme puolikkaita annostasoja, koska emme tahdo ehdoin tahdoin aiheuttaa sivuvaikutuksia.

Taina Turpeenniemi-Hujanen, OYS: Sanoit, että se vaatii kliinistä silmää, miten tämä hoito kannattaa ajoittaa. Toisaalta taudin pitää olla etenevässä vaiheessa ja toisaalta maksaa täytyy olla vielä jäljellä. Millainen maksan toiminta on tässä yhteydessä riittävä?

Hanna Mäenpää, HUS: On arvokasta, että keskustelemme potilaan tilanteesta osaavien radiologien ja maksakirurgien kanssa ja meillä on lisäksi verikokeet, joista näemme, miten maksa toimii.

Kirjallisuuden mukaiset pelisäännöt ovat minusta uhkarohkeita. Minua alkaa pelottaa, jos potilaan bilirubiini on 40 tai 60. Uppsalassa on ikäviä kokemuksia siitä, että hoito on aloitettu liian myöhään.

Caj Haglund, HUS: Mihin se perustuu, että hoidon aloittamisen kanssa pitää odottaa, kunnes potilas on resistentti lääkkeille, jotka kohdistuvat somatostatiinireseptori 2:en? Potilaille annettava lutetium-oktreotaattihan kohdistuu samaan reseptoriin.

Hanna Mäenpää, HUS: Hoito ajoittuu siihen, kun näiden lääkkeiden teho ei enää riitä pitämään kasvainta kurissa.

Caj Haglund, HUS: Olisiko hoidon teho vielä parempi, jos se annettaisiin ennen kuin potilaalle on syntynyt lääkeresistenssi?

Hanna Mäenpää, HUS: Kyllä se tietysti on mahdollista. Potilaiden elämää on tärkeää katsoa kokonaisuutena ja lääkityksen jatkumosta on saatava jonkinlainen kokonaiskäsitys diagnoosista aina kuolemaan saakka.

Heikki Minn, TYKS: Kyse on eri asiasta, koska potilaalla voi olla lääkeresistenssi, mutta ei välttämättä säderesistenssiä, koska reseptorit ja sitoutuminen ovat tallella. Hoitomekanismi on toisenlainen. Lääke- ja säderesistenssi eivät siis välttämättä liity toisiinsa.

Aapo Abonen, HUS: Voiko lutetiumhoitoa käyttää neuroendokriinisten kasvainten lisäksi myös muissa kasvaimissa, joissa on somatostatiinireseptoreita? Tarkoitin esimerkiksi meningeoomaa ja papillaarista kilpirauhas-syöpää.

Entä voiko lutetiumin suotuisa hoitovaste mahdollistaa sellaisen kirurgian, joka ei ole alkuvaiheessa mahdollinen?

Hanna Mäenpää, HUS: Kyllä. Etsimme näitä tilanteita neuroendokriinisissa kokouksissa ja kysymme kirurgeilta, koska potilaan voisi leikata. Kysymys pitää esittää monta kertaa, koska hoitotuloksen kehittyminen voi kestää todella pitkään.

Lutetium-oktreotaattihoitoa voi harkita, jos teillä on meningeoomapotilas, jota ei voi enää leikata ja jolle ei voi antaa sädehoitoa. Tästä on kuvattu erinomaisia hoitotuloksia. Tällaisia potilaita on Suomessa vähemmän kuin yksi vuodessa eli tilanne on harvinainen. Leikkaus on näiden potilaiden ensisijainen hoito ja paikallinen sädehoito toissijainen, mutta niiden jälkeen voi miettiä lutetium-oktreotaattihoitoa.

Maarit Bärlund, TAYS: Terveiden ja hyvinvoinnin laitos edellyttää, että kirjaamme Hilmo-ilmoituksiin syöpälääkehoitojen toimenpidekoodit NCSB-koodistolla. Esimerkiksi lutetium-oktreotaattihoito puuttuu tästä NCSB-koodistosta. Voisiko koodistotyryhmälle tehdä ehdotusta koodiston korjaamisesta?

Sessio VII Harvinaisuuksia ja hormonimyrskyjä



*Puheenjohtajana
professori Vesa Kataja*

Lisämunuaisen toimintahäiriöt..... 104

Dosentti Saara Metso, TAYS Endokrinologian yksikkö

Ektooppinen ACTH-oireyhtymä..... 110

Dosentti Timo Sane, HUS Endokrinologian klinikka

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma..... 113

Professori Vesa Kataja, KYS Syöpäkeskus

Paragangliooma, potilastapaus 118

Dosentti Tapani Ebeling, OYS Medisiininen tulosalue



Dosentti
Saara Metso
TAYS Endokrinologian yksikkö

Lisämunuaisen toimintahäiriöt

Lisämunuaiset sijaitsevat retroperitoneaalisesti munuaisten yläpuolella ja koostuvat rakenteellisesti ja toiminnallisesti erillisestä kuorikerroksesta ja ytimestä. Lisämunuaisen kuorikerroksessa on kolme vyöhykettä. Uloin vyöhyke on *zona glomerulosa*, ja sen solut tuottavat aldosteronia. Keskimmäisen *zona fasciculatan* solut tuottavat kortisonia. Sisimmäinen vyöhyke, *zona reticularis*, tuottaa lisämunuaisperäisiä androgeeneja ja kortisonia. Kortikotropiini eli ACTH lisää kuorikerroksen steroidisynteesiä kahdessa sisimmässä kerroksessa. Uloimman kerroksen toimintaa säätelee angiotensiini II. Lisämunuaisen ydin muodostuu kromaffinisista soluista ja sympaattisista hermosäikeistä. Ydin muodostaa ja erittää pääasiassa adrenaliinia.

Lisämunuaisen sairauden epäily voi syntyä lisämunuaisen liika- tai vajaatoimintaan viittaavista oireista tai löydöksistä (taulukko 1) tai kuvantamistutkimuksissa sattumalta havaitusta lisämunuaisen kasvaimesta eli insidentaloomasta.

Feokromosytooma

Feokromosytooma on lisämunuaisen ytimestä lähtöisin oleva kasvain, joka erittää katekoliamiineja (noradrenaliinia tai adrenaliinia tai molempia). Harvinaisuudestaan huolimatta feokromosytooman taudinkuva on syytä tuntea, koska se on useimmiten parannettavissa mutta voi johtaa hoitamattomana äkilliseen kuolemaan. Katekoliamiinien korkeat pitoisuudet aiheuttavat feokromosytooman oireet, joista tyypillisimpiä ovat tykytystuntemukset, päänsärky, hikoilu ja verenpaineen nousu, joka voi olla kohtauksittaista tai jatkuvaa. Sekundaarista verenpainetautiä sairastavilla potilailla feokromosytooman esiintyvyys on 0,1–0,6 prosenttia.

Feokromosytooman diagnostiikka perustuu katekoliamiinien aineenvaihduntatuotteiden (metanefriinin ja normetanefriinin) määrittelyyn vuorokausivirtsasta.

Ydinasiat

- Lisämunuaisen sairauden epäily voi syntyä lisämunuaisen liika- tai vajaatoimintaan viittaavista oireista tai löydöksistä tai kuvantamistutkimuksissa sattumalta havaitusta lisämunuaisen kasvaimesta eli insidentaloomasta.
- Feokromosytooma on lisämunuaisen ytimestä lähtöisin oleva kasvain, joka erittää katekoliamiineja.
- Cushingin oireyhtymä johtuu liiallisesta kortisolin erityksestä lisämunuaisen kuorikerroksesta ja voi olla ACTH:sta riippuvaa tai siitä riippumatonta.
- Primaarissa hyperaldosteronismissa lisämunuaisen kuorikerros erittää epätarkoituksenmukaisesti aldosteronia ja reniinin aktiivisuus pienenee sekundaarisesti.

Kasvaimen koko ja sijainti määritetään leikekuvantamalla ylävatsa joko magneetilla, tietokonekuvauksella tai tarvittaessa PET-tietokonekuvauksella.

Feokromosytooman ensisijaisena hoitona on sen kirurginen poisto yleensä 2–3 viikon esilääkityksen jälkeen. Nykyään kasvain pyritään poistamaan pääsääntöisesti laparoskooppisesti. Esilääkityksenä käytetään alfasalpaajia (fenoksibentsamiini), jotka ehkäisevät leikkaukseen ja anestesiaan liittyviä verenpaineen vaihteluja ja rytmihäiriöitä. Tarvittaessa alfasalpaajan rinnalle voidaan aloittaa propranololi, jos pulssitaso nousee häiritsevän korkealle. Hyvä ja riittävän pitkä esilääkitys ehkäisee hankalia leikkauksenaikaisia komplikaatioita.

Kaikilta alle 50-vuotiaana feokromosytoomaan sairastuneilta potilailta tulisi tutkia perinnöllisen taudin mahdollisuus, kuten MEN 2 -oireyhtymä, von Hippel–Lindaun oireyhtymä.

Taulukko 1. Lisämunuaisen toiminnanhäiriöiden oireet ja löydökset.

	Liikaeritys	Puute
Glukokortikoidit	Ylipainoisuus Vartalolihavuus Kuukasvot Lihashyökkös ja -kato Hirsutismi Mustelmataipumus Ohut iho Raskausarvet (striat) Hypertensio Osteoporoosi Turvotukset	Laihtuminen Pigmentaatio Voimattomuus Hyponatremia Väsymys
Mineralokortikoidit	Hypertensio Hypernatremia Hyponatremia	Hypokalemia Hypotensio Hyperkalemia
Androgeenit	Hirsutismi (naisilla)	Karvoituksen niukkuus
Katekoliamiinit	Hypertensio Sydämentykytys Vapina	Ortostaattinen hypotensio

Taulukko 2. Cushingin oireyhtymän syyt.

Sisäsyntyiset syyt	Osuus sisäsyntyisistä syistä, %
ACTH:n liikaerityksestä johtuvat	
Aivolisäkkeen kortikotropiinia tuottava adenooma	70
Ektooppinen ACTH:n erityys	10–15
Ektooppinen CRH:n erityys	Alle 1
ACTH:n erityksestä riippumattomat	
Kuorikerroksen adenooma	10
Kuorikerroksen karsinooma	5
Bilateraalinen makronodulaarinen hyperplasia	Alle 1
Bilateraalinen mikronodulaarinen hyperplasia	Alle 1
Ulkoiset syyt	
Glukokortikoidihoitoon liittyvä	
Masennus, ahdistuneisuus ja alkoholinkäyttö	

tymä, isoitu perinnöllinen feokromosytooma, tyypin 1 neurofibromatoosi ja paraganglioomaoireyhtymä. Bilateraalinen feokromosytooma on lähes aina perinnöllisen taudin aiheuttama. Mikäli tauti todetaan perinnölliseksi, se vaikuttaa potilaan seurantaan, koska perinnöllisten tautien uusiutumisen ja pahanlaatuisuuden riski on tavallista suurempi. Perinnöllisten tautien löytäminen auttaa myös sukulaisten tautien varhaisessa diagnostiikassa.

Verenpaineen ja vuorokausivirtsan katekoliamiini-metaboliittien seuranta on tärkeää feokromosytooman hoidon jälkeen. Noin 10 prosenttia feokromosytoomasta osoittautuu pahanlaatuisiksi. Usein patologisanatomisissa tutkimuksissa kasvaimen pahanlaatuisuus jää epävarmaksi, ja vasta seuranta paljastaa hyvän- tai pahanlaatuisuuden. Varma osoitus pahanlaatuisuudesta ovat etäpesäkkeet, joita esiintyy yleisimmin imusolmukkeissa, maksassa, keuhkoissa tai luustossa. Potilaiden seuranta-aika on lyhyimmilläänkin useita vuosia, mutta se voi olla myös elinikäinen.

Cushingin oireyhtymä

Cushingin oireyhtymään viittaavista oireista ja löydöksistä tyypillisimpiä ovat selittämätön osteopenia tai osteoporoosi, keskivartalolihavuus ja kuukasvoisuus, striat, lihashyökkös, ohut iho, mustelmaherkkyys, verenpaineen nousu ja mielialaongelmat.

Cushingin oireyhtymää varmistetaan 1,5 mg:n deksametasonikokeella. Cushingin oireyhtymästä ei ole kyse, jos seerumin kortisoli jarruuntuu kokeessa alle arvon 50 nmol/l. Cushingin oireyhtymän seulomiseksi voidaan määrittää myös vuorokausivirtsan kortisolieritys (dU-korsol), joka on oireyhtymää sairastavilla usein ainakin nelinkertainen terveiden viitealueen ylärajaan nähden (145 nmol). Poikkeavaa deksametasonikokeen tulosta arvioitaessa on tärkeä varmistaa, että tabletit on otettu ohjeen mukaan.

Masennus, krooninen ahdistuneisuus ja runsas alkoholinkäyttö voivat aiheuttaa kortisolimetabolian muutoksia, jotka voivat johtaa väärin positiivisiin löydöksiin hyperkortisolismin diagnostiikassa. Cushingin oireyhtymän diagnoosia varmentavana tutkimuksena käytetään seerumin kortisolitasen määrittämistä eri vuorokauden aikoina. Cushingin oireyhtymässä kortisolien normaali vuorokausivaihtelu puuttuu ja seerumin kortisoli on keskiyöllä yli 200 nmol/l. Kahden mg:n deksametasonikokeessa normaalilöydös on kolmannen vuorokauden aamuna mitattu kortisolipitoisuus alle 50 nmol/l ja toisen vuorokauden kortisolieritys alle 50 nmol.

Kun hyperkortisolismi on varmistettu, selvitetään sen syy. Taulukossa 2 on lueteltu Cushingin oireyhtymän

sytyt. Jos plasman kortikotropiinin (ACTH) pitoisuus on pieni (alle 10 ng/l) hyperkortisolismien aikana, kyseessä on ACTH:sta riippumaton, lisämunuaisperäinen hyperkortisolismi. Jos pitoisuus on hyperkortisolismien aikana yli 20 ng/l, kyseessä on ACTH:sta riippuva Cushingin oireyhtymä, joka johtuu aivolisäkkeen kasvaimesta tai ACTH:n ektooppisesta, aivolisäkkeen ulkopuolisesta liikaerityksestä.

Aivolisäkeperäistä ja ektooppista ACTH:n eritystä ei voi erottaa toisistaan ACTH-pitoisuuden perusteella, minkä takia voidaan tehdä CRH-ko. Aivolisäkkeen ACTH:a tuottavassa adenoomassa on yleensä CRH-reseptoreja, ja siksi CRH:n anto stimuloi tavallista voimakkaammin ACTH:n eritystä. CRH-kokeessa havaittu ACTH-pitoisuuden yli 50 prosentin nousu lähtöarvosta ja kortisolipitoisuuden yli 20 prosentin nousu viittaavat aivolisäkeperäiseen Cushingin tautiin. Ektooppinen ACTH-eritys ei yleensä reagoi CRH:n antoon.

Ensisijainen kuvantamistutkimus pituitaarisessa Cushingin taudissa on aivolisäkkeen magneettikuvaus. Lisämunuaisperäisessä Cushingin oireyhtymässä potilaalle tehdään lisämunuaisten tietokonetomografia. Jos kuvauksessa todetaan lisämunuaiskasvain, syy on todennäköisesti löytynyt. On kuitenkin tärkeä muistaa, että myös Cushing-potilaalla voi esiintyä kuorikerroksen toimimattomia adenoomia. ACTH-riippuvainen hyperkortisolismi aiheuttaa lisämunuaishyperplasian, joka voi olla kyhmyistä. Anatomisen löydöksen on sovittava biokemiallisten tutkimusten tuloksiin.

Cushingin oireyhtymän hoidon tavoitteena on parantaa pysyvästi hyperkortisolismista aiheutuneet oireet ja poistaa häiriön syynä oleva kortikotropinia tai kortisolia tuottava kasvain. Ennen leikkausta huonokuntoisten potilaiden hyperkortisolismia hoidetaan lääkkeillä (metyraponi), jotka parantavat leikkauskelpoisuutta. Onnistuneen leikkauksen jälkeen tarvitaan yleensä 6–18 kuukauden hydrokortisonihoito, kunnes potilaan aivolisäke-lisämunuaissiksi on toipunut hyperkortisolismien aiheuttamasta lamasta.

Cushingin oireyhtymä nelinkertaistaa kuolleisuuden, koska se aiheuttaa metabolisen oireyhtymän kaltaisen sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijäkasautumisen sekä lisää infektioherkkyyttä ja luunmurtumien riskiä. Onnistuneen hoidon jälkeen Cushingin oireyhtymän kliiniset piirteet häviävät usein vuoden kuluessa.

Connin oireyhtymä eli primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarissa hyperaldosteronismissa lisämunuaisten kuorikerros erittää epätarkoituksenmukaisesti aldosteronia ja reniinin aktiivisuus pienenee sekundaarisesti. Lisämunuaisten kuorikerroksen bilateraali hyperplasia

on tavallisin primaarisen hyperaldosteronismien syy (60–75 prosentissa). Hyperplasia voi olla mikro- tai makronodulaarista. Adenooma on primaarisen hyperparatyreoosin taustalla 30–35 prosentissa tapauksista. Adenooma on yleensä pieni, alle 2 cm.

Primaarista hyperaldosteronismia tulisi epäillä potilailla, joilla on verenpainetauti alle 50-vuotiaana, hypertensioon liittyy hypokalemia, hypertensio on hoitoresistentti eli sen hoitoon tarvitaan enemmän kuin kaksi lääkettä tai potilaalla on lisämunuaisten sattumalta todettu adenooma ja kohonnut verenpaine. Primaarinen hyperaldosteronismi on sekundaarisen hypertension tavallisin syy, ja se esiintyy noin 5–10 prosentilla hypertensiopotilaista. Noin puolella potilaista hypokalemia tulee esiin vasta runsassuolaisen ruokavalion tai diureettien käytön aikana. Aldosteroni lisää myös kaliumin eritystä virtsaan, mutta riittävä natriumin tarjonta nefronin distaaliseen osaan on edellytys kaliumin eritykselle. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasheikkoutta, lihasnykäyksiä, polyuriaa, rytmihäiriöitä, pistely- ja puutumisoireita sekä munuaissyistä.

Primaarisen hyperaldosteronismien seulontakokeena käytetään seerumin aldosteronin suhdetta plasman reniinin aktiivisuuteen (A/R-suhde). Verikokeet on syytä toistaa kahdesti. Löydös sopii primaariin hyperaldosteronismiin, jos A/R suhde on koholla eli yli 800 ja aldosteroni on vähintään 400 pmol/l. Spironolaktoneihoidon aikana A/R-suhdetta ei voi määrittää, mutta muita verenpainelääkkeitä ei tarvitse tauottaa. Jos A/R-suhde viittaa hyperaldosteronismiin, epäily voidaan vahvistaa keräämällä vuorokausivirtsan kalium ja aldosteroni. Jos dU-kalium on yli 30 mmol ja dU-aldosteroni on yli 30 nmol, ne viittaavat hyperaldosteronismiin.

Hyperaldosteronismien taustalla mahdollisesti oleva yksittäinen lisämunuaisten adenooma pyritään löytämään, koska tällöin tauti voidaan parantaa leikkauksella. Siksi primaarista hyperaldosteronismia sairastaville tehdään lisämunuaisten tietokonetomografiatutkimus. Selvä toispuoleinen adenooma leikataan, jos potilas on alle 70-vuotias. Jos tietokonetomografialöydös on epäselvä, sen lisäksi tehdään isotooppikartoitus tai lisämunuaisten laskimokatetrisaatio. Jos lisämunuaisten tietokonetomografiatutkimus on normaali tai viittaa selvään bilateraali hyperplasiaan, potilaalle aloitetaan spironolaktone (50–100 mg/vrk) tai eplerononi (25–50 mg/vrk). Lisäksi tehdään 2–5 vuoden kuluttua uusi tietokonetomografiatutkimus.

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Lisämunuaisten vajaatoiminnan syyt on lueteltu taulukossa 3. Primaarisessa lisämunuaisten vajaatoiminnassa kaikkien kuorikerroshormonien eritysväheneminen, ja taudinkuva johtuu kortisolin ja aldosteronin samanaikaisesta puutoksesta. Sekundaarisen vajaatoiminnan

Taulukko 3. Lisämunuaisen vajaatoiminnan syyt.

Primaarinen vajaatoiminta (Addisonin tauti)
Autoimmuunisairaudet
Sporadinen muoto
Tyypin 1 autoimmuunipolyendokrinopatia (APECED)
Tyypin 2 ja 4 autoimmuunipolyendokrinopatia
Synnynnäinen lisämunuaishyperplasia
Adrenoleukodystrofia
Lisämunuaisen infektio, hemorragia tai etäpesäkkeet
Steroidisynteesiä estävät lääkkeet
Molemminpuolinen adrenalectomia
Sekundaarinen vajaatoiminta
Aivolisäkekasvaimet
Muut hypotalamus-aivolisäkealueen prosessit
Aivolisäkkeen leikkaus- tai sädehoito
Pituitaarinen apopleksia, Sheehanin oireyhtymä
Synnynnäinen ACTH-, POMC- tai useimpien aivolisäkehormonien puutos
Aikaisempi glukokortikoidihoito

Taulukko 4. Addisonin taudin oireet ja löydökset.

Kortisolin puutos	Aldosteronin puutos
Väsymys, voimattomuus	Suolan nälkä
Laihtuminen	Hypotensio, huimaus
Ruokahaluttomuus, pahoinvointi	Hyponatremia
Vatsakivut, oksentelu, ripuli	Hyperkalemia
Ihon hyperpigmentaatio	Hyperkalsemia
Lihashäikkous, nivelkivut	Seerumin kreatiniinipitoisuuden kasvu
Kuukautiskierron häiriöt	Natriumin menetys virtsaan
Hyponatremia	
Hypoglykemia	
Anemia, eosinofilia	

yleisin syy on aivolisäkekasvaimen tai sen hoidon aiheuttama ACTH-puutos, johon liittyy muidenkin aivolisäkehormonien puutos (panhypopituitarismi). Kortisolin erityis lisämunuaisista heikkenee, koska se on ACTH:n säätelemä. Aldosteronin puutosta ei kuitenkaan synny, toisin kuin Addisonin taudissa.

Addisonin taudin oireet ja löydökset on esitetty taulukossa 4. Addisonin kriisi voi kehittyä äkillisesti esimerkiksi kuumeisen infektion tai leikkauksen yhteydessä potilaalle, jonka hypokortisolismi on jäänyt aiemmin diagnosoimatta ja kortisolin erityis on stressitilanteessa puutteellinen. Potilas on saattanut lopettaa pysyvän hydrokortisonikorvaushoidon tai potilaan käyttämä glukokortikoidivalmiste on lamannut hänen oman kortisolituotantonsa. Hypokortisolismi on todennäköinen, jos S-korsol on alle 160 nmol/l. Normaali tulos on vähintään 300 nmol/l. Terveiden henkilöiden seerumin kortisolieritys noudattaa vuorokausivaihtelua, se on korkeimmillaan varhain aamulla ja selvästi matalampi iltapäivällä.

Plasman ACTH:n määrittäminen on tarpeen hypokortisolismin tasodiagnostiikassa, ja plasman ACTH-näyte kannattaa ottaa ennen hydrokortisonikorvaushoidon aloitusta. Addisonin taudissa P-ACTH on yleensä

selvästi suurentunut, ja sekundaarisessa lisämunuaisen vajaatoiminnassa P-ACTH on viitealueella tai hieman sen alapuolella. Autoimmuuniadrenaliitissa tavataan tyypillisesti kuorikerrosvasta-aineita (S-AdrAb). Matala S-korsol-arvo selittyy usein eksogeenisellä glukokortikoidihoidolla. Lisämunuaisen vajaatoiminnan syytä selvittäessä kartoitetaan kaikki käytössä olleet glukokortikoidivalmisteet, kuten tabletit, kortisonisuihkeet ja -voiteet sekä parenteraalisesti annettavat ruiskeet.

Addisonin taudin hoito on elinikäinen hydrokortisoni- ja fludrokortisonikorvaushoito, ja sekundaarisessa lisämunuaisen vajaatoiminnassa pelkkä hydrokortisonihoito. Addisonin kriisissä hydrokortisonikorvaus aloitetaan välittömästi, kun diagnostiset näytteet (S-korsol, P-ACTH) on otettu. Alkuannos on 100 mg suonensisäisesti ja jatkoannos 100–200 mg vuorokaudessa. Potilas nesteytetään runsaasti jatkuvalla fysiologisella keittosuolainfuusiolla (alkuun 1 l/t, sitten 500 ml/t). Kun tilanne sallii, siirytään suun kautta annosteltavaan hydrokortisonihoitoon (25 mg x 3) kolmantena vuorokautena. Tämän jälkeen annosta pienennetään asteittain.

70-kiloisen potilaan hydrokortisonikorvaushoidon tarve on noin 15 mg/vrk. Siitä 10 mg otetaan aamulla tyhjään vatsaan ja loput 5 mg noin kuusi tuntia myöhemmin. Korvaushoidon tarve voi olla pienempi sekundaarisessa lisämunuaisen vajaatoiminnassa, mikäli ACTH:n erityis ei ole kokonaan loppunut. Jos potilas on väsynyt iltapäivällä, hän voi ottaa hydrokortisonia kolmasti vuorokaudessa (10 mg + 2,5–5 mg kello 12 + 2,5–5 mg kello 16–18). Jos potilas sairastaa insuliinihoitoista diabetesta ja ongelmana ovat aamuyön hypoglykemiat, korvaushoito voidaan toteuttaa antamalla pitkävaikutteista sempaa prednisolonia (2,5–5 mg) illalla ja yhdistämällä siihen hydrokortisonia (5–10 mg) iltapäivällä.

Kuuma ilma ja voimakas fyysinen rasitus voivat tilapäisesti suurentaa hydrokortisonin tarvetta 5–10 mg/vrk. Kuumeen aikana hydrokortisonikorvausannos tulee kaksinkertaistaa. Akuutin gastroenteriitin yhteydessä potilaan kannattaa hakeutua ensiapuun hydrokortisonin parenteraalista annostelua varten. Leikkauksen yhteydessä hydrokortisoniannoksen lisäys rajoitetaan leikkaukspäivään ja ensimmäisiin leikkauksen jälkeisiin päiviin. Hypokortisolismin kirjaaminen sähköiseen sairauskertomuksen riskitietoihin ja SOS-passi lisäävät potilasturvallisuutta.

Addisonin taudissa aldosteronin puute korvataan pysyvällä fludrokortisonikorvaushoidolla (Florinef® 0,1 mg). Tavanomainen annos on 0,5–2 tablettia aamuisin. Jalkaturvotukset ja hypertensio ovat merkki liian suuresta annoksesta. Samanaikainen hyponatremia ja hyperkalemia kertovat puolestaan liian pienestä korvausannoksesta. Natrium- ja kaliumarvojen lisäksi apua on myös plasman reniini-määrityksestä, jonka pitäisi olla

viitealueen ylärajalla. Sekundaarisessa lisämunuaisen vajaatoiminnassa huolehditaan muun aivolisäkkeen vajaatoiminnan, kuten hypotyreoosin, hypogonadismin ja kasvuhormonin puutteen, optimaalisesta hoidosta.

Lisämunuaisen insidentalooma

Lisämunuaisen insidentalooma on yli 1 cm:n kasvain, joka löytyy sattumalta keuhkojen tai vatsan tietokone-tomografiakuvauksessa tai vatsan ultraäänitutkimuksessa. Noin kolmella prosentilla ihmisistä on makroskooppisia kyhmyjä lisämunuaisissa. Lisääntynyt kuvantaminen on lisännyt insidentaloomien esiintymistä.

Vaikka suurin osa lisämunuaisen kasvaimista on hyvänlaatuisia ja hormonaalisesti toimimattomia, kaikki lisämunuaisen insidentaloomat tulee selvittää, koska feokromosytoomaan, Cushingin oireyhtymään ja lisämunuaisen kuorikerroksen karsinomaan liittyy huomattava sairastavuus ja kuolleisuus. Lisämunuaisen insidentalooman yleisimmät syyt on lueteltu taulukossa 5.

Bilateraalisia lisämunuaiskasvaimia löytyy noin 10–15 prosentilta insidentaloomapotilaista. Bilateraalisien lisämunuaiskasvaimien yleisimmät syyt ovat etäpesäkkeet, kongenitaalinen lisämunuaishyperplasia (CAH), bilateraalisia lisämunuaiskuoren hyperplasia, bilateraalisia feokromosytooma, verenvuoto, lymfooma, infektio (tuberkuloosi tai sieni-infektio) ja infiltratiiviset sairaudet. Bilateraalisien lisämunuaisien vaurioituminen voi johtaa lisämunuaisien vajaatoimintaan.

Lisämunuaisien insidentalooman havaitsemisen yhteydessä selvitetään, pitääkö lisämunuainen poistaa vai seurataanko muutosta ja kuinka kauan. Leikkaushoitoon ohjataan hormonaalisesti aktiiviset ja pahanlaatuisiksi epäillyt kasvaimet. Hormonaalinen aktiivisuus paljastuu etsimällä edellä kuvailtuja lisämunuaisen toiminnanhäiriön oireita ja löydöksiä. Lisäksi tutkitaan vuorokausivirtsan metanefriini ja normetanefriini, tehdään 1,5 mg:n deksametasonikoe, mitataan verenpaine sekä määritetään plasman kalium ja natrium. Hypertensiota sairastavilta potilailta tutkitaan aldosteronin ja reniinin suhde.

Pahanlaatuisuuteen viittaavat kasvaimen yli 4 cm:n koko, epähomogeenisuus, paikallinen kasvu tai yli 10 HU:n (Hounsfieldin yksikkö) tiheys natiivitietokonetomografiassa. Jos kasvain on hormonaalisesti toimimaton eikä se ole kokonsa tai ulkonäkönsä puolesta pahanlaatuinen, sen kasvutaipumus ja subkliininen Cushingin oireyhtymä suljetaan pois toistamalla tietokonetomografia ja 1,5 mg:n deksametasonikoe 1–2 vuoden kuluttua.

Taulukko 5. Lisämunuaisen insidentalooman syyt.

Syy	Osuus syistä, %
Toimimaton kuorikerroksen adenooma	60–80
Kortisonia erittävä adenooma	5–15
Aldosteronia erittävä adenooma	1–2
Feokromosytooma	3–7
Kuorikerroksen karsinooma	5
Etäpesäke (keuhko-, rinta-, munuais-, paksusuoli-, maha- tai haimasyövän, melanooman, lymfooman)	2,5
Muut (myelolipooma, hemangiooma, lymfangiooma, kysta, hamartooma, infektio)	

Kirjallisuutta

Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 405–19.

De Leo M, Cozzolino A, Colao A, Pivonello R. Subclinical Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 497–505.

Kastikainen S. Feokromosytooman diagnostiikka ja hoito Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä vuosina 1996–2005. Syventävien opintojen kirjallinen työ. Tampereen yliopisto, Lääketieteen laitos, 2010.

Koski AM. Lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminta. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2009, s. 380–94.

Mannelli M, Lenders JWM, Pacak K, Parenti K, Eisenhofer G. Subclinical pheochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 507–15.

Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8: 485–95.

Sane T. Lisämunuaiset. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2009, s. 351–4.

Sane T, Schalin-Jäntti C, Raade M. Lisämunuaisen insidentalooma – Miten laajat tutkimukset ovat tarpeen. *Suom Lääkäril* 2012; 67: 2979–80.

Schalin-Jäntti C. Addisonin tauti ja lisämunuaisien sekundaarinen vajaatoiminta. *Suom Lääkäril* 2011; 50–52: 3847–52.

Keskustelu

Pirjo Nuutila, Turun yliopisto: MTO-PET-tutkimus on ollut kliinisessä käytössä PET-keskuksessa jo pitkään lisämunuaiskuorikerroksen adenomien diagnostiikassa. Siinä käytettävä 11-hiili-leimattu metomidaatti kertyy lisämunaisen kuorikerroksen soluihin. MTO-PET ei pysty erottamaan kertymän intensiteetin perusteella hyvänlaatuisia adenoomia karsinoomista, mutta siitä on apua lisämunaiskarsinooman etäpesäkkeiden paikantamisessa. MTO-PET voi olla hyödyllinen myös silloin, kun lisämunuaisessa todetaan muutos, jota epäillään muun sairastetun syövän etäpesäkkeeksi, sillä MTO kertyy spesifisesti vain lisämunaisperäisiin soluihin.

Selvitämme parhaillaan Husin, Tyksin ja Taysin yhteistyönä MTO-PET-tutkimuksen käyttökelpoisuutta piilevän primaarisen hyperaldosteronismien diagnostiikasta. Tässä MIA-tutkimuksessa verrataan lisämunaisvenakatetrisaatiota MTO-PET-tutkimukseen. Toivomme MIA-monikeskustutkimukseen lisää potilaita.

Johanna Arola, HUSLAB: Connin oireyhtymä on patologille mahdottomuus, koska niissä on aina nodulaarista hyperplasiaa. Histologisesti on mahdoton erottaa, onko kyseessä yksittäinen aldosteronia tuottava kasvain vai nodulaarinen hyperplasia. Siksi kuulostaa hienolta, että pystytte laskimokatetrisaation avulla varmistamaan, kumpi nodulaarinen lisämunainen tuottaa hormoneja.

Mitä 91 prosentin onnistuminen tarkoittaa? Tarkoitako se sitä, että lisämunuaisten välille saadaan jokin ero vai sitä, että laskimoon päästään käsiksi?

Saara Metso, TAYS: Onnistumisprosentti tarkoittaa sitä, että laskimoon päästään käsiksi. Varmistamme sen niin, että otamme toimenpiteen yhteydessä kortisolin määritykset ja laskemme kortisolin erityksen lisämunaislaskimoista suhteessa periferiaan. Vaikeutena on se, että katetri lipsahtaa helposti pois pienestä lisämunaislaskimosta. Tällöin näyte ei ole oikeasti lisämunaisesta.

Toivomuksena on, että kun potilas lähetetään tällaiseen tutkimukseen, hänellä olisi mukanaan lisämunuaisista otetut varjoainekuvat. Niiden avulla radiologi saa jo etukäteen jonkinlaisen käsityksen siitä, mistä lisämunuaisten pienet laskimot lähtevät.



*Dosentti
Timo Sane
HUS Endokrinologian klinikka*

Ektooppinen ACTH-oireyhtymä

Ektooppisella ACTH-oireyhtymällä tarkoitetaan tilaa, jossa pahan- tai hyvänlaatuinen kasvain erittää verenkiertoon kortikotropiinia (ACTH). Tämä stimuloi lisämunuaisten kuorikerroksen kortisolituotantoa ja suurentaa seerumin kortisolipitoisuuden usein moninkertaiseksi. Kasvaimen tuottama ACTH-stimulaatio johtaa lisämunuaisten hyperplasiaan, jolloin ne voivat suurentua kasvaimenomaisesti. Kasvaimet voivat myös tuottaa ACTH:ta vapauttavaa hormonia (CRH), joka lisää aivolisäkkeen etulohkon ACTH-eritystä tai jopa samanaikaisesti sekä CRH:ta että ACTH:ta. Perimmäisenä syynä on se, että kasvainsolu ekspressoii ACTH:n esiaistetta eli pro-opiomelanokorttiinia (POMC) koodittavaa geeniä tai CRH:n muodostusta koodittavaa geeniä. ACTH:n ohella kasvain tuottaa verenkiertoon myös muita *POMC*-geenin sääteleviä peptideja. Näistä kliinistä merkitystä on melanosyyttejä stimuloivalla hormonilla (alfa-MSH), joka on osa ACTH-molekyyliä ja aiheuttaa ihon tummumisen.

Ektooppinen ACTH-oireyhtymä on harvinainen kasvaintaudin ilmentymä, mutta viime vuosina se näyttää jonkin verran yleistyneen. Jo sinänsä harvinainen Cushingin oireyhtymä (ilmaantuvuus noin 1:200 000) johtuu vain noin 10–15 prosentilla potilaista ektooppisesta ACTH-oireyhtymästä.

Ektooppisen ACTH-oireyhtymän tavallisimpia syitä ovat keuhkojen pienisoluihin karsinoma ja keuhkoputkien, keuhkojen, kateenkorvan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. Harvinaisempia syitä ovat kilpirauhasen medullaarinen karsinoma, feokromosytooma, neuroblastooma ja keuhkojen neuroendokriinisen solukon jäänteet (*pulmonary tumorlets*). Hyvin harvoin syynä ovat munasarjan, eturauhasen, munuaisten, kohdun, sappirakon, rintarauhasen tai paksusuolen kasvaimet. Ektooppisen ACTH-oireyhtymän aiheuttava kasvain voi olla kookas ja nopeasti kasvava karsinoma tai pieni, vasta vuosien kuluttua kuvauksissa esille tuleva kasvain.

Ydinasiat

- Ektooppisessa ACTH-oireyhtymässä pahan- tai hyvänlaatuinen kasvain erittää verenkiertoon kortikotropiinia. Se johtaa lisämunuaisten hyperplasiaan, jolloin lisämunuaiset voivat suurentua kasvaimenomaisesti.
- Hoitona on metyraponi tai ketokonatsoli, jotka vähentävät lisämunuaiskuoren kortisolisynteesiä. Jos lääkehoito ei riitä oireyhtymän hallintaan eikä kasvain ei ole hoidettavissa, potilaalta poistetaan lisämunuaiset.
- Ennuste määräytyy perustaudin hoitovasteen mukaan.

Oireet ja löydökset

Ektooppista ACTH-oireyhtymää kannatta epäillä, jos syöpää sairastavalle kehittyy vaikeahoitoinen hypokalemia, verenpaineen nousua ja turvotuksia tai hyperglykemia. Ihon pigmentaatio voi myös olla vihje sairaudesta. Kuvassa 1 on ektooppista ACTH-oireyhtymää sairastanut potilas, jonka oireina olivat huomattava hypokalemia ja lihasheikkous. Pienten keuhkoputkien neuroendokriinisten kasvainten yhteydessä potilaalle voi kehittyä vähitellen klassinen Cushingin oireyhtymä, jossa kliinisiä löydöksiä ovat painon nousu, vyötärölihavuus, soliskuopan rasvakertymät, ihon ohentuminen, kuukasvot, punakkuus, mustelmataipumus ja lihasheikkous.

Diagnostiikka

Oireyhtymän diagnostiikka perustuu lisääntyneen kortisolituotannon osoittamiseen joko deksametasoni-



Kuva 1. Ektooppista ACTH-oireyhtymää sairastava potilas diagnosoitavalla. Oireina olivat vaikea hypokalemia ja lihasheikkous. Syyksi paljastui välikarsinan neuroendokriininen karsinoma.

kokeella tai määrittämällä vuorokausivirtsan kortisolin erityis. Deksametasonikokeessa potilas ottaa 1 mg:n tai 1,5 mg:n deksametasonitabletin klo 23.00 ja seuraavana aamuna mitataan seerumin kortisoli. Kokeen tulos on poikkeava, jos seerumin mitattu kortisoliarvo on yli 100 nmol/l. Tämä seulontakoe ei sovellu estrogeenivalmisteita käyttäville naisille tai maksan entsyymi-induktoreita (esim. rifampisiini, barbituraatit, fenytoiini, karbamatsiini) käyttäville potilaille.

Jatkotutkimuksena mitataan plasman ACTH, joka ektooppisessa ACTH-oireyhtymässä suurentunut ja joskus hyvinkin korkea. Jos syöpäkasvain on tiedossa, oireyhtymä liittyy todennäköisesti tiedossa olevaan kasvaintautiin. Jos näin ei ole, oireyhtymän aiheuttanut kasvain löytyy ensisijaisesti vartalon tietokonekuvauksella tai tarvittaessa Gallium-DOTA-NOC-PET-kuvauksella tai somatostatiinireseptorien gammakuvauksella.

Hoito

Potilaan hypokalemia hoidetaan aluksi korvaamalla kaliumin menetystä kaliumkloriditableteilla (3–4 g/vrk) ja vähentämällä kaliumin menetystä virtsaan spironolaktonilla (annos 50–200 mg/vrk). Diagnoosin varmistuttua kortisolin muodostusta vähennetään estämällä lisämunuaiskuoren kortisolisynteesiä metyraponilla (annos 250–1 000 mg neljästi vuorokaudessa). Metyraponi (Metopiron[®]) on erityislupavalmiste, jonka tavallisin haittavaikutus on ihottuma. Metyraponin käyttö lisää lisämunuaiskuoren mineralokortikoidien ja andogeenien tuotantoa. Tämän vuoksi se pahentaa ilman spironolaktonia hypokalemiata ja turvotusta sekä lisää naisilla hirsutismia. Ketokonatsolia (400–800 mg/vrk) voidaan myös käyttää kortisolisynteesin vähentämiseen,

mutta sen haittavaikutuksena voi kehittyä hepatiitti ja siksi maksa-arvoja on seurattava.

Salpaushoidon vastetta seurataan määrittämällä seerumin kortisolipitoisuus 2–4 vrk:n välein 2–4 kertaa vuorokaudessa tai määrittämällä vuorokausivirtsan kortisolin erityis, kunnes kortisolin erityis on lähes normaali. Jos oireyhtymä ei ole hallittavissa lääkkeillä tai kasvain ei ole hoidettavissa, potilaalta poistetaan lisämunuaiset. Leikkauksen yhteydessä aloitetaan lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan korvaushoito. Leikkausta ennen voidaan vähentää kortisolisynteesiä tarkoin valvotusti etomidati-infuusion avulla.

Ennuste

Ektooppisen ACTH-oireyhtymän ennusteen määrää perustaudin hoitovaste. Onnistuneen kasvaimen hoidon jälkeen potilaan seurannassa kannattaa tutkia säännöllisesti myös kortisoliaineenvaihduntaa, koska hyperkortisolismi on varma merkki oireyhtymän aiheuttaneen kasvaimen uusiutumisesta.

Kirjallisuutta

Alexandru KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 117–26.

Därr R, Zöphel K, Eisenhofer G ym. Combined use of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸FDG-PET/CT to localize a bronchial carcinoid associated with ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2207–8.

Isidori AM, Katsas GA, Pozza C ym. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 371–7.

Neary NM, Lopez-Chaves A, Abel DS ym. Neuroendocrine ACTH producing tumor of the thymus – experience of 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2223–30.

Preda V, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 137–43.

Schalin-Jäntti C, Asa SL, Arola J, Sane T. Recurrent acute-onset Cushing's syndrome 6 years after removal of a thymic neuroendocrine carcinoma: from ectopic ACTH to CRH. *Endocr Pathol Epub* 2012; Dec 13.

Keskustelu

Saara Metso, TAYS: Jos joudutte leikkaamaan ektooppisen ACTH-oireyhtymän takia molemmat lisämunuaiset pois, kuinka usein etsitte sen jälkeen alkuperäistä kasvainta? Mitä menetelmää käytätte?

Timo Sane, HUS: Niiden potilaiden ennuste on yleensä paljon huonompi, joiden kasvainta ei löydetä. Luulen, että kaikki ne potilaat, joilta tautia ei löydetty, ovat menehtyneet tautiinsa.

Päivi Kekäläinen, Pohjois-Karjalan keskussairaala: Syljen kortisolimääritys oli mainittu hyperkortisolismin varmentamisessa kaksi kertaa. Onko se tarkoitus ottaa kahtena iltana peräkkäin vai kahdesti samana iltana?

Timo Sane, HUS: Syljen kortisolimääritys kannattaa toistaa vaikka kahtena perättäisenä iltana tai yönä.

Päivi Kekäläinen, Pohjois-Karjalan keskussairaala: Kokemukseni mukaan siihen liittyy melko paljon vääriä positiivisia tuloksia.

Timo Sane, HUS: Syljen kortisolimääritykseen liittyi aluksi paljon toiveita, mutta ne eivät ole toteutuneet.

Tapani Ebeling, OYS: Pienisoluisen keuhkokarsinoman loppuvaiheessa joidenkin potilaiden vointi huononee äkillisesti, ja joskus heiltä löytyy ektooppinen ACTH-oireyhtymä. Silloin se ei tosin enää vaikuta potilaan ennusteeseen.

Timo Sane, HUS: Se on totta, että tässä nähtävät potilaat ovat jäävuoren huippu. Meillä on varmasti monia potilaita, joiden sairaus jää loppuvaiheessa diagnosoimatta. Se on toinen asia, onko diagnosoimalla siinä vaiheessa enää merkitystä.

Johanna Arola, HUSLAB: Oliko esittelemäsi potilaan keuhko-NETin luonne muuttunut? Mikä oli sen proliferaatio vuonna 2011?

Timo Sane, HUS: Sen luonne oli pysynyt ennallaan, ja proliferaatio oli muistaakseni neljä prosenttia.



Professori
Vesa Kataja
KYS Syöpäkeskus

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman ilmaantuvuus on noin yksi miljoonasta. Tällä perusteella Suomessa todetaan noin 5–6 tapausta vuodessa. Tarkka luku ei ole tiedossa ja vuosittainen ilmaantuvuus voi vaihdella suurestikin. Karsinooma on hieman yleisempi naisilla (1,5:1) ja naisilla kasvain on useammin myös toiminnallinen. Sairastuneet ovat yleisimmin 35–55-vuotiaita, mutta tautitapauksia todetaan kaikissa ikäryhmissä, myös alle kouluikäisillä.

Patogeneesi

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma (ACC) esiintyy useimmiten sporadisesti, eikä sen patogeneesiä tunneta. Molekyylogeneettisillä analyyseilla, kuten mikrosatelliittianalyyseilla (MSI) ja komparatiivisella genomihybridisaatiolla (CGH), on voitu havaita useita pahanlaatuisille kasvaimille spesifisiä kromosomipoikkeavuuksia. Jopa yli 85 prosentissa näistä karsinoomista todetaan menetetty heterotsygoottisuus (LOH) tai alleelin epätasapaino kromosomeissa 2p16, 11q13 tai 17p13. Yhteen yleisimmistä mutaatioista liittyy insuliininkaltaisen kasvutekijägeenin (IGF) yliekspressio. IGF (IGF-1 ja IGF-2) on keskeinen kasvutekijä normaalissa lisämunuaisen kehityksessä, mutta ilmeisesti myös kasvaimen synnyssä.

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma esiintyy perinnöllisissä oireyhtymissä, joita ovat MEN 1 (*MEN 1* -mutaatio 11q13), Li–Fraumeni (*p53*-mutaatio 17p13), Beckwith–Wiedemann (useimmiten defekti kromosomissa 11) ja Carneyn kompleksi (*PRKARIA*, proteiinikinaasi-A1-geenimutaatio, useimmiten 2p16).

Luokittelu, kliininen oirekuva ja löydökset

Jako hormonaalisesti toimivien (60 prosenttia) ja toimimattomiin syntyy kliinisen oirekuvan perusteella.

Ydinasiat

- Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman hoito on taudin harvinaisuuden vuoksi hyvin haastavaa. Parhaiten se onnistuu moniammatillisessa tiimissä ja tutkimuksen puitteissa.
- Kirjoittajan 25-vuotisen onkologin uran toisen kohdalle sattuneen ACC-potilaan hoito toteutettiin endokrinologisten kasvaintautien hoitoon perehtyneessä yksikössä yhteistyössä potilaan kotipaikkakunnan mukaisen onkologisen yksikön kanssa.

Toiminnallisten kasvainten oireet ja löydökset liittyvät kortikosteroidien (Cushing), androgeenien (naisen virilisaatio) ja estrogeenien (miehen feminisaatio) liikatuotantoon. Selvästi yleisin (50–60 prosenttia) on kortikosteroidien liikatuotanto ja Cushingin oireyhtymä. Hyperaldosteronismi on harvinainen. Ei-toiminnallisissa kasvaimissa oireet liittyvät kasvainmassaan ja ovat paraneoplastisia, kuten kuumeilu, anemia, anoreksia, kipu ja laihtuminen. Kasvaimet ovat diagnoosivaiheessa tavallisesti kookkaita. Yhdysvaltalaisen Memorial Sloan–Kettering Cancer Centerin (MSKCC) aineistossa 113 kasvaimen suurin läpimitta oli keskimäärin 16 cm (6–40 cm) ja paino 1 190 g (320–2 600 g).

Taulukossa 1 on esitetty lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman TNM-luokitus sekä ENSAT-tautiasteet, niiden kriteerit sekä suhteelliset osuudet diagnoosivaiheessa.

Diagnostiikka

Diagnostiikassa endokriininen arviointi on ensisijainen. Hyperkortisolismin toteamiseen käytetään

Taulukko 1. UICC:n TNM-luokitus sekä ENSAT-tautiasteet, niiden kriteerit sekä suhteelliset osuudet diagnoosivaiheessa.

Aste ENSAT*	TNM	Kriteerit	Osuus diagnoosivaiheessa, %
I	T1N0M0	Kasvaimen koko korkeintaan 5 cm Ei paikallista kasvua Ei etäpesäkkeitä imusolmukkeissa tai muualla	2
II	T2N0M0	Kasvaimen koko vähintään 5 cm Ei paikallista kasvua Ei etäpesäkkeitä imusolmukkeissa tai muualla	19
III	T3N0M0	Etäpesäkkeitä imusolmukkeissa tai paikallista kasvua	18
IV	T1–2N1M0 T4N0M0 T3–4N1M0 T1–4N0–1M1	Etäpesäkkeitä imusolmukkeissa ja paikallista kasvua tai kasvu viereiseen elimeen riippumatta imusolmukestatuksesta tai muualla olevia etäpesäkkeitä	61

*ENSAT = The European Network for the Study of Adrenal Tumors

vapaan kortisolin määrittystä vuorokausivirtsasta ja deksametasonitestistä.

Radiologisilla tutkimuksilla voidaan arvioida muutoksen pahanlaatuisuuden lisäksi myös leikkaushoidon mahdollisuutta. Kasvaimen koko korreloi pahanlaatuisuuteen siten, että korkeintaan 4 cm:n kokoisista kasvaimista vain muutama prosentti on pahanlaatuisia, mutta yli 6 cm:n kasvaimista jo noin neljännes. Luotettavin radiologinen tutkimusmenetelmä pahanlaatuisuuden, levinneisyyden ja leikkauksen mahdollisuuden arviointiin on tietokonetomografia. Kasvaimen koon ja rakenteen lisäksi voidaan hyödyntää tietokonetomografian tiheysmittausta (Hounsfieldin yksikkö, HU) sekä varjoaineen huuhtoutumista.

Gadolinium-magneettikuvaus voi antaa lisätietoa ja tutkimuksen herkkyys (81–89 prosenttia) ja spesifisyys (92–99 prosenttia) on pahanlaatuisen ja hyvänlaatuisen välillä varsin hyvä. FDG-PET ja PET-TT ovat vielä tutkimuksellisia. ¹¹C-metomidaatti-PET (MTO-PET) voi auttaa erottamaan, onko kasvaimen alkuperä kortikaalinen vai non-kortikaalinen. Näytteen ottamista ohutneulalla ei suositella, koska siihen liittyy runsaasti vääriä negatiivisia tuloksia. Ensisijaisena diagnostisena toimenpiteenä pidetään tietokonetomografiaohjattua karkeaneulabiopsiaa, jos potilasta ei leikata suoraan. Jos potilaalla on ollut aikaisempi syöpä, on selvítettävä, onko kyseessä aiemman syövän etäpesäke vai lisämunuaisessa oleva emokasvain.

Patologis-anatominen diagnostiikka

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman patologis-anatominen diagnostiikka on hankalaa. Kliiniradiologisesti levinnyt tauti (keuhkot, maksa, alueelliset ja mediastinumien imusolmukkeet, aivot, luusto) tai paikallinen kasvu tukevat pahanlaatuisen

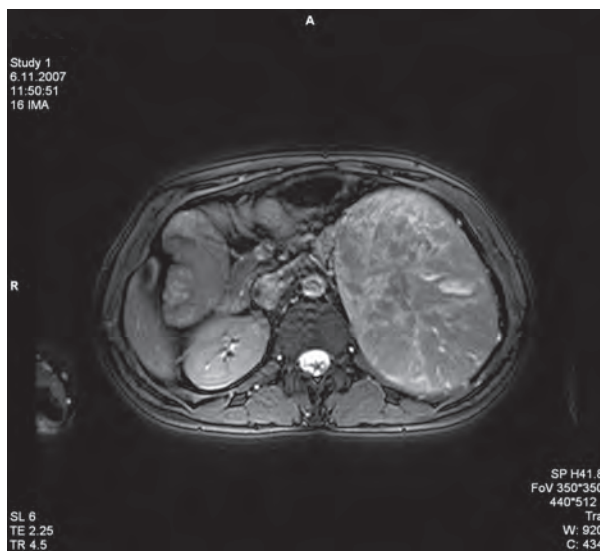
kasvaimen diagnoosia. Nämä tiedot ovat patologille tärkeitä. Patologin työtä helpottamaan on luotu WEISSin kriteerit, joita on kaikkiaan yhdeksän: korkea mitosiaktiivisuus (yli 5/50 HPF), atyyppiset mitosit, korkea tumagradus (III tai IV), pieni kirkassolujen osuus (alle 25 prosenttia), nekroosi, diffuusi kasvaimen arkkitehtuuri, kasvu kapseliin, kasvu sinukseen ja kasvu laskimoon. Jokaisesta havaitusta kriteeristä annetaan yksi piste. Jos kokonaispisteluku jää korkeintaan kahteen, ACC on epätodennäköinen. Jos pisteluku on vähintään neljä, voidaan ACC-diagnoosia pitää melko varmana. Pisteluvulla kolme jää diagnoosi epävarmaksi. Pahanlaatuisuuteen viittaavat myös IGF-yliekspressio, 17p13-alleelin menetys, suuri (yli 10 prosenttia) Ki-67-indeksi sekä tietyt, erityisesti solusykliin liittyvien geenien ekspressiot ja mikroRNAt.

Kirurginen hoito

Leikkaus on lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman ensisijainen ja ainoa mahdollisesti parantava hoito asteen I ja II sekä ehkä myös asteen III taudissa. Asteen IV taudissa kasvaimen poisto on palliatiivinen hoito. Palliatiivinen metastasektomia saattaa olla aiheellinen erityisesti toiminnallisissa kasvaimissa ja hyvän kemoterapiavasteen jälkeen. Pyrkimyksenä on R0-resektio, mutta valitettavasti näistäkin kasvaimista noin puolet uusiutuu. Lokoregionaaliset imusolmukkeet poistetaan, mutta ipsilateraalinen munuaisten poisto ei ole tarpeen, ellei todeta paikallista kasvua. Hyperkortisolismi on saattanut johtaa siihen, että kontralateraalinen lisämunuaisten on atrofien. Peri- ja postoperatiivinen hydrokortisonisubstituuio voi olla tarpeen postoperatiivisen sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämiseksi.

Liitännäishoito

Taudin harvinaisuuden vuoksi ei ole olemassa satunnaistettuihin tutkimuksiin perustuvia liitännäishoitosuosituksia. Suositukset perustuvat historiallisiin



Kuva 1. Potilaalle tehtiin magneettikuvaus 6.11.2007. Kasvain sijaitsee pernan ja munuaisen välissä ja näyttää sijoittuvan haiman hännän taakse.

potilassarjoihin ja ovat monessa suhteessa epäluotettavia, mutta tarjoavat kuitenkin yhtenäisen käytännön. Sekä Euroopassa (ESMO) että Yhdysvalloissa (NCCN) suositellaan liitännäishoitoja tässä esitetyllä tavalla.

Liitännäissädehoitoa leikkausalueelle suositellaan R1-resektion jälkeen. Liitännäislääkehoitoa mitotaanilla suositellaan R0-resektion jälkeen, jos potilaalla on suuren uusiutumisen riskin tauti (stage III tai Ki-67-indeksi yli 10 prosenttia). Pienen uusiutumisen riskin potilaat tulisi ohjata joko seurantaan tai meneillään olevaan satunnaistettuun ADIUVO-tutkimukseen, jossa käytetään liitännäislääkehoitona myös mitotaania. Suomalaisen kannalta lähimmät tutkimuskeskukset sijaitsevat valitettavasti melko kaukana: Saksassa, Hollannissa ja Italiassa.

Paikallisesti edenneen, leikkaukseen sopimattoman ja levinneen taudin hoito

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman hoidossa paras tunnettu lääkeaine on mitotaani, joka on vanhan ja huonomaineisenkin hyönteismyrky DDT:n isomeeri. Mitotaani on suoraan lisämunuaisen kuorikerroksen soluja tuhoava aine. Sen käyttö on melko hankalaa, ja kapean terapeuttisen ikkunan vuoksi se vaatii tarkan pitoisuusseurannan. Mitotaanin käyttöä hankaloittavat myös moninaiset haittavaikutukset, joista yleisimmät ovat gastrointestinaalisia ja neurologisia.

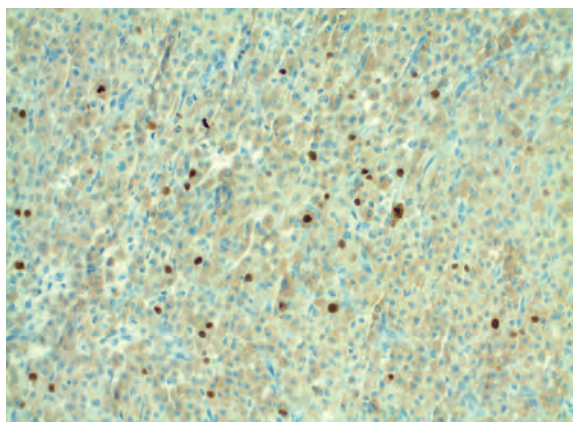
Mitotaani yhdistetään usein streptotsosiiniin tai muihin solunsalpaajiin, kuten etoposidiin, adriamysiiniin sekä sisplatiiniin (EDP). Satunnaistamattomissa tutkimuksissa mitotaani-solunsalpaajayhdistelmillä on saatu hoitovasteita 13–36 prosentille potilaista.

Vuonna 2012 julkaistiin ensimmäinen satunnaistettu hoitotutkimus, jossa verrattiin mitotaanin ja streptotsosiinin yhdistelmää mitotaanin ja edellä mainitun kolmen solunsalpaajan yhdistelmään (EDP). Tässä FIRM-ACT-tutkimuksessa osoitettiin, että mitotaani yhdistettynä EDP-solunsalpaajayhdistelmään on tehokkaampi kuin mitotaanin ja streptotsosiinin yhdistelmä hoitovasteiden (23 vs 9 prosenttia) ja taudin etenemättömyysajan mediaanin (5 vs 2,1 kuukautta) perusteella. Sen sijaan elossaoloajan mediaanien ero (14,8 vs 12 kuukautta) ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Haittavaikutusten osalta hoidot eivät eronneet toisistaan.

Potilastapaus

Potilas oli diagnoosivaiheessa 37-vuotias aiemmin terve nainen, joka oli kärsinyt vasemman kyljen tuntemuksista kevästä 2007 lähtien. Saman vuoden syksyllä ilmeni kuumeilua. Tässä vaiheessa tehdyssä ultraäänitutkimuksessa todettiin kookas kasvain vasemman munuaisen alueella. Magneettikuvaus tehtiin 6.11.2007 (kuva 1).

Radiologin mukaan kuvassa näkyi vasemmalla ylävatsalla soikea epähomogeeninen ekspansio, jonka läpimitta oli noin 10 x 13 cm. Siinä oli nesteisiä, todennäköisesti nekroottisia alueita, jotka eivät tehostuneet varjoaineella. Muutoin laajentuma tehostui kohtalaisen intensiivisesti. Kasvain sijaitsi pernan ja munuaisen välissä ja näytti sijoittuvan haiman hännän taakse. Se dislokoiti vasemman munuaisen kaudaalisuuntaan ja myös munuainen oli jonkin verran kiertynyt. Maksa, oikea munuainen, oikea lisämunuainen, haima, aortta ja retroperitoneaalialue olivat normaalit. Parakavaalisesti näkyi pari laajentumassa kiinni olevaa imusolmuketta. Radiologin arvion mukaan kyseessä oli vasemman lisämunuaisen kasvain, todennäköisesti feokromosytooma.



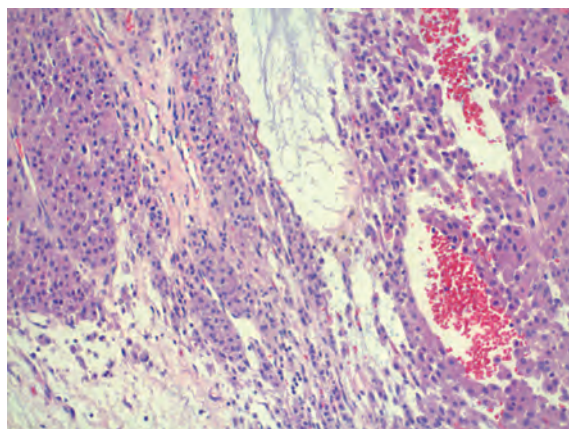
Kuva 2. Ki-67-indeksi oli 15 prosenttia.

Tavanomaisissa laboratoriokokeissa ei ollut merkittäviä poikkeavuuksia. Hormonaalisissa selvittelyissä vuorokausivirtsan hormonipitoisuudet olivat seuraavat: dU-Kors-V 343 nmol/l, dU-MOMA 39 mikromol/l, dU-Metnef 0,6 mikromol/l, dU-Normet 2,7 mikromol/l ja dU-Aldos 59 nmol/l. Näistä kaikki muut paitsi aldosteroni olivat viitealueella, ja sekin vain hieman laboratorion viitealueen yläpuolella. Pelkästään aldosteronia erittävä ACC on kirjallisuuden mukaan äärimmäisen harvinainen, sillä niitä on noin 2 prosenttia kaikista ACC:sta.

Joulukuun lopulla 2007 potilaalta poistettiin leikkauksessa kasvain ja vasen lisämunuainen. Toimenpidekertomuksen mukaan kasvain saatiin kokonaan pois. Sen mediaalipuolella oli parin sentin kokoinen kyhmy, kun suurempi kasvain oli läpimitaltaan 15 cm.

Patologin lausunnon mukaan kyseessä oli 16 x 12 x 7 cm:n kokoinen kasvain, jonka pinnalla oli erillinen 2 cm:n kokoinen muutos. Molemmat rajautuivat kapseliin. Makroskooppisesti näkyi nekroosialueita ja geelitäytteisiä lokeroita. Histologisesti molemmat kasvaimet olivat samanlaisia. Kasvainsolukko kasvoi diffuusina massana, tumat olivat huomattavan pleomorfiset ja melko pyöreät, kromatiini karkeaa ja nukleolit suuria. Muutamia jättimäisiä soluja oli havaittavissa. Sytoplasma oli granulaarinen ja eosinofiilinen. Mitoosilaskennassa nähtiin 9 mitoosia / 10 HPF. Diagnoosina oli kortikaalinen lisämunuaiskarsinooma, joka AFIP-ohjeiston mukaisesti gradeerattiin *high grade* -luokkaan. TNM-luokitus oli pT2NXMX. Ki-67 oli 15 prosenttia (kuva 2) ja lisäksi todettiin kasvua verisuoniin (kuva 3).

Helmikuussa 2008 potilas kävi onkologilla. Liitännäishoitoja ei suositeltu, koska kyseessä oli R0-resektio, kasvain oli poistettu makroskooppisesti ja mikroskooppisesti radikaalisti ja tautiaste oli pT2N0M0, levinneisyysluokka II. Perusteluna oli lisäksi, että mitotaanihoidolla on paljon haittavaikutuksia ja se heikentäisi merkittävästi potilaan elämänlaatua eikä sen hyödyllisyydestä ole luotettavaa näyttöä. Tuolloin myöskään kansainväliset



kuva 3. Kasvu kapseliin ja verisuoniin.

hoitosuositukset eivät suositelleet liitännäishoitoa. Potilas jäi kirurgisen poliklinikan seurantaan.

Jo heinäkuussa 2008 tehdyssä vatsan tietokone-tomografiatutkimuksessa heräsi epäily siitä, että maksassa on etäpesäkkeitä. Aiemmassa tutkimuksessa hyvänlaatuisena muutoksena pidetty maksan yläosan alitiheä muutos näytti kasvaneen ja oli nyt 30 x 28 x 40 mm. Aortan vasemmalla puolella oli normaalia kookkaampia imusolmukkeita, joista suurimmat olivat 14 x 14 mm. Elokuussa 2008 tehdyssä magneettitutkimuksessa varmentui, että maksassa on hypovaskulaarinen pesäke, jonka koko on 40 mm. Muita pesäkkeitä ei havaittu. Muutosta pidettiin etäpesäkkeenä. Kuukautta myöhemmin tehdyssä rintaontelon tietokonetomografiassa todettiin vasemman keuhkon basaalin 6 mm:n muutos, jota epäiltiin myös etäpesäkkeeksi. Potilaasta tehtiin maksakirurginen konsultaatio, mutta leikkauksarviota varten tehdyssä uudessa tietokonetomografiassa näkyi useita maksassa olevia etäpesäkkeitä ja leikkauksesta luovuttiin. Potilaasta tehtiin lähete onkologille.

Taudin harvinaisuuden takia onkologilla ei ollut tarjota välitöntä hoitosuositusta. Hyväksi avuksi osoittautui tutkimusrekisteri *Clinicaltrials.gov*, jonka sivuilta löytyi FIRM-ACT-tutkimus. Lähimmät rekrytoivat keskuskeskukset olivat Ruotsissa (Karolinska, Tukholma ja Akademiska Sjukhuset i Uppsala), joten lähete tehtiin tutkimuksesta vastaavalle lääkirille Uppsalaan.

Joulukuussa 2008 potilas teki ensikäynnin Uppsalaan, jossa aloitettiin mitotaani 1 500 mg x 2 ja hydrokortisoni 20 mg x 2. Potilas satunnaistettiin FIRM-ACT-tutkimuksen mitotaani-EDP-solunsalpaajahaaraan (adriamysiini 40 mg/m² i.v. päivänä 1, etoposidi 100 mg/m² i.v. päivänä 2–4, sisplatiini 40 mg/m² i.v. päivänä 3–4, hoitojakso neljä viikkoa). Hoito aloitettiin tammikuussa 2009.

Kesäkuuhun 2009 mennessä potilas oli saanut yhteensä kuusi hoitojaksoa. Hänellä oli ollut yllättävän vähän haittavaikutuksia, ainoastaan sisplatiiniannosta oli pienennetty pahoinvoinnin takia. Myös hoitovaste näytti hyvältä:

maksan kasvain oli pienentynyt puoleen (20 mm). Elokuussa 2009 hyvä vaste jatkui, mutta haitat lisääntyivät selvästi. Potilaalla todettiin lievä munuaisten vajaatoiminta ja neurologisia haittavaikutuksia. Lokakuussa 2009 hoito jouduttiin lopettamaan hankalien haittojen takia. Tuossa vaiheessa maksan lohkossa 4A näkynyt muutos oli noin 15 mm:n kokoinen ja ainoa näkyvä etäpesäke.

Hoidoksi vaihdettiin mitotaani-streptotsosiini kolmen viikon jaksoina. ¹¹C-metomidaatti-PET-tutkimuksessa todettiin alkuperäisellä leikkausalueella intensiivinen kertymä ja maksassa lohkon 4A:n kasvain, joka oli kuitenkin toimimaton. Tammikuussa 2010 tehtiin päätös alkuperäisen leikkausalueen leikkauksesta sekä samanaikaisesta maksassa olevan etäpesäkkeen poistosta tai radiofrekvenssiablaatiosta.

Leikkaus toteutettiin helmikuussa 2010 ja siinä todettiin, että alkuperäisellä leikkausalueella oli vain lisämunuaisen jäännös, ei pahanlaatuista kasvainkudosta. Maksan pesäkkeelle ei tehty mitään. Jatkohoidoksi aloitettiin pelkkä mitotaani. Tilanne pysyikin vakaana syyskuuhun 2011 saakka, jolloin ¹¹C-metomidaatti-PET-tutkimus osoitti kertymät vasemmassa keuhkossa, rintalastassa ja maksassa. Myös keuhkoissa ja maksassa olleet muutokset olivat kasvaneet.

Marraskuussa 2011 mitotaani lopetettiin ja tilalle aloitettiin streptotsosiini. Tammikuussa 2012 tehdyssä vartalon tietokonetomografiassa keuhkomuutos oli pienentynyt ja maksan leesio muuttumaton. Toukokuussa ¹¹C-metomidaatti-PET-kuvaus osoitti maksassa uusia muutoksia, jotka kaikki olivat vasemmassa lohkossa. Keuhkoissa ollut muutos oli ennallaan. Mitotaanilääkitys aloitettiin uudelleen.

Elokuussa 2012 tehtiin maksassa oleville etäpesäkkeille irreversiibeli elektropolaatio (IRE) ja mikroaalto-ablaatio. Kaksi kuukautta myöhemmin tehdyssä tietokonetomografiakuvassa nähtiin toimenpidealueilla nestetäytteiset ablaatio-ontelot ja heti sen jälkeen marraskuussa 2012 ¹¹C-metomidaatti-PET-tutkimuksessa edelleen metomidaattikertymiä toimenpiteiden kohteina olleissa etäpesäkkeissä.

Tällä hetkellä (tammikuu 2013) potilas on työelämässä. Lääkehoitona on mitotaani 1 500 mg x 2 ja hydrokortisoni 20 mg x 2. Viimeisimmän seurantakäynnin yhteydessä potilaalla oli kipua alaraajoissa, lonkissa ja lannerangan alueella. Statuslöydöksiä ei ollut. Laboratoriokokeissa ainoat poikkeavat arvot olivat alkaalinen fosfataasi (367) ja kreatiniini (110). Potilas kävi luuston gammakuvauksessa, jossa todettiin kaksi pistemäistä kertymää, yksi 6. kylkiluussa oikealla ja toinen vasemmassa olkaluussa. Isootoppilääkäri epäili luustossa olevan etäpesäkkeitä, mutta klinikko ei usko siihen, koska jo syyskuussa 2011 ¹¹C-metomidaatti-PET-tutkimus näytti kertymän rintalastassa, mikä ei ole sittemmin enää tullut esiin.

Keskustelu

Johanna Paronen, HUS: Mikä on mielipiteesi pelkän mitotaanin käytöstä liitännäishoitona? Entä jos olisitte aloittaneet potilaalle pelkän mitotaanihoidon sen sijaan, että aloititte mitotaanin ja solunsalpaajien yhdistelmähoidon?

Vesa Kataja, KYS: Tällainen eurooppalainen tutkimus on parhaillaan käynnissä. Liitännäishoitotutkimuksesta ei ollut vielä silloin mitään tietoa, kun tämän potilaan hoitoa mietittiin vuoden 2008 alussa. Tuolloin ESMOn suosituksissa ei ollut liitännäishoitoa, kuten nykyisin.



*Dosentti
Tapani Ebeling
OYS, Medisiininen tulosalue*

Paragangliooma, potilastapaus

Tämä on 40 vuoden sairauskertomus (kuva 1) pahanlaatuisesta sairaudesta, joka todettiin 11-vuotiaalta tytöltä 1973. Samalla se on kertomus geneettisestä alttiudesta, taistelusta, vaikeuksista ja voitoista. Hoitopaikkoina on ollut kaksi yliopistosairaalaa ja kaksi keskussairaalaa, ja osa sairauskertomuksesta on päätynyt jo mikrofilmeille. Vaikeuksista huolimatta potilas on katsonut eteenpäin ja valmistunut akateemiseen ammattiin.

Alkuvaiheen diagnostiikka ja hoito tapahtui Hyksin Lastenkliniikalla tammikuussa 1973. Tuolloin 11 vuoden 9 kuukauden ikäinen aiemmin terve tyttö lähetettiin keskussairaalaan tarkempaan tutkimukseen päänsäryn ja korkeiden verenpaineiden vuoksi. Hän oli sisarusarjan neljäs lapsi, ja vanhimmalla sisaruksella oli samantyyppisiä oireita: päänsärkyä ja korkeita verenpaineita. Sisaruksen tutkimukset olivat kesken.

Tyttö oli tuntenut 2–3 vuoden ajan heikotusta ja pahaa oloa fyysisen ponnistelun jälkeen. Edellisenä kesänä hän oli sairastanut 10 vuorokautta kestäneen keuhkokuumeen, minkä jälkeen hänellä oli ollut aamupäänsärkyä, johon muun muassa kahvi oli auttanut. Marraskuussa 1972 koululääkäri oli mitannut yllättäen verenpaineksi lukemat 160/120, minkä seurauksena hän ohjasi tytön tutkimuksiin keskussairaalaan.

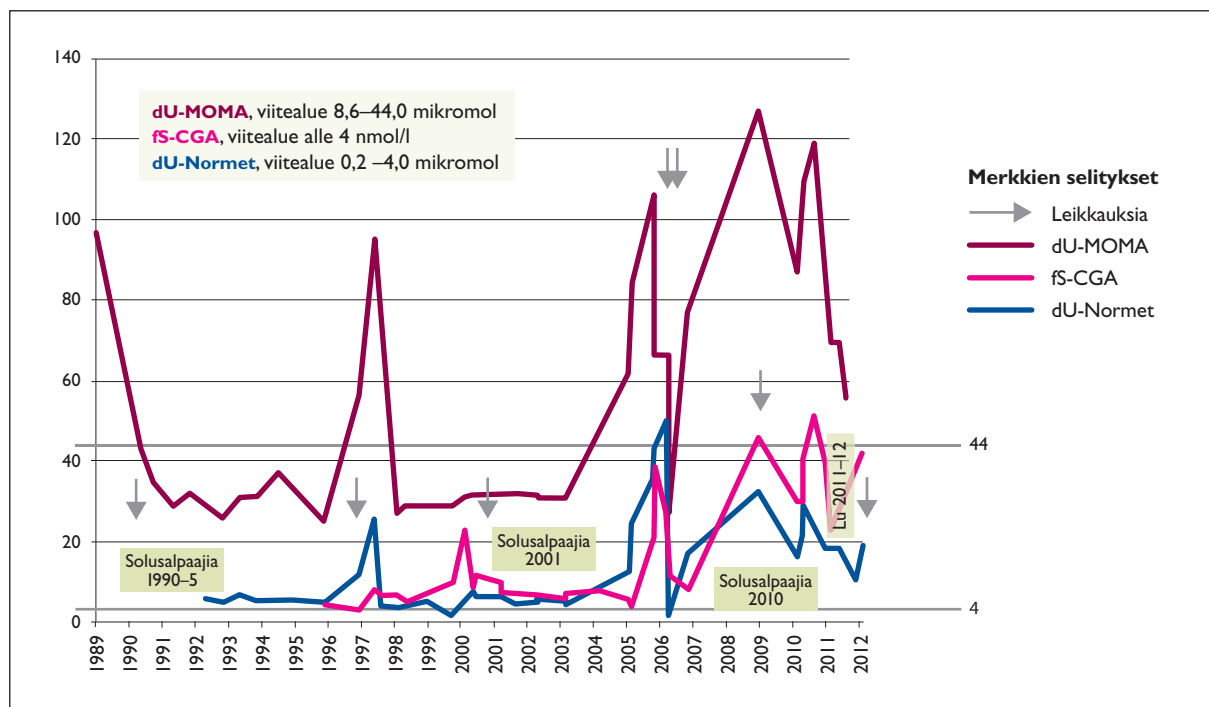
Tammikuussa 1973 keskussairaalan tutkimuksissa verenpaine oli toistetusti 190/120. Urografia oli normaali. Kaksi päivää ennen Lastenkliniikan tutkimuksia tytöllä oli kohtaus, jolloin systolinen verenpaine oli korkeimmillaan 290 mmHg, raajoissa esiintyi jäykkyyttä ja pulssi tuntui hentona ja lankamaisena. Koholla olevaan verenpaineeseen oli tätä ennen annettu reserpiiniä. Hypertensiivinen kriisi laukesi vasta puolen tunnin välein kahdesti annetulla laskimonsisäisellä fentolamiinilla (Regitin® 3 + 3 mg).

Lastenkliniikalla tammikuussa 1973 verenpainelääkitykseksi muutoutui klonidiini-spiroonolaktone-metyyldopa, joka rauhoitti tilanteen. Silmänpohjissa todettiin luokan III verenpainemuutokset ja staassipapillat. Virtsan katekolieritykset olivat jokaisen aineen osalta 10–20-kertaiset normaaliin verrattuna. Tehdyssä aorttografiassa todettiin pikkulantion alueella laaja kimppu poikkeavia verisuonia eli ilmeinen kasvain. Lisämunuaiset olivat kuvauksessa normaalit. Ennen leikkausta aloitettiin fentolamiini-propranololilääkitys.

Leikkaus tehtiin Lastenkliniikalla helmikuussa 1973. Kasvaimen irrotusvaiheessa verenpaine oli vielä korkeahko, mutta kasvaimen laskimopuolen irrotuksen jälkeen verenpaine laski äkillisesti lähes mittaamattomiin (systolinen 20 mmHg) ja päädyttiin elvytystilanteeseen. Voimakkaan nesteytyksen ja muun hoidon ansiosta systolinen paine vakiintui kuitenkin vähitellen 80–90 mmHg:n tasolle. Leikkauksen jälkeen potilaalle kehittyi vielä keuhkopöhö ja hänet digitalisoitiin, osatekijänä oli runsas nesteytys hypotoniavaiheessa. EKG:hen kehittyivät etuseinän alueella T-inversiot merkinä elvytystilanteesta.

Kasvaimen maksimihalkaisija oli 5 cm. Patologi ei havainnut mitooseja ja kasvainta pidettiin hyvänlaatuisena ekstra-adrenaalisenä feokromosytoomana. Itse leikkauksessa kasvain oli kyllä kiinnittynyt tiukasti virtsanjohtimeen 6–8 cm:n matkalta. Lisäksi kasvain oli kiinni myös selkärangassa niin, että hermot jäivät osin paljaksi kasvaimen poiston jälkeen.

Katekolamiiniarvot korjautuivat leikkauksen jälkeen normaalilukemiin (dU-metanefriinit arvosta 44,1 arvoon 1,5 mikromol) ja verenpaine asettui normaalilukemiin ilman mitään lääkitystä.



Kuva 1. Yhteenveto sairauden kulusta.

Nykytilanne

Nykyisin tämä potilas on 52-vuotias. Lapsena todettu sairaus on perinnöllinen, pahanlaatuinen paragangliooma ja kyseessä on *SDHB*-geenin mutaatio (Arg46Stop (136C>T) eksonissa 2. Yhdellä potilaan sisaruksista on sama sairaus.

Sairauden pääpiirteet ovat olleet seuraavat: Alun perin siis vuonna 1973 pikkulantiosta poistettiin feokromosytooma, ja noin 10 vuotta myöhemmin LI-nikamassa löydettiin selkävivun perusteella uusiutuma. Selkärangassa ollut etäpesäke hoidettiin korpustrepanaatiolla ja luusiirteillä, minkä jälkeen potilaalle tuli vaikea masennus. Vuonna 1989 selkävivot toistuivat: LI-nikamassa todettiin kasvain. Torakolumbaaliteitse tehdyssä leikkauksessa poistettiin LI-nikama ja tehtiin vapaa luusiirre.

Vuosina 1990–1995 potilas sai solusalpaajahoitoa (syklofosfamidi-vinkristiini-dakarbatsiini), jonka ansiosta tilanne pysyi rauhallisena vuoteen 1997. Vuonna 1997 dU-MOMA ja dU-normetanefriini lähtivät nousuun ja myös LI-nikaman destruktivinen etäpesäke oli lähtenyt kasvuun. Potilaalle tehtiin preoperatiivinen embolisaatio ja kasvain poistettiin onnistuneesti, mikä rauhoitti oireita.

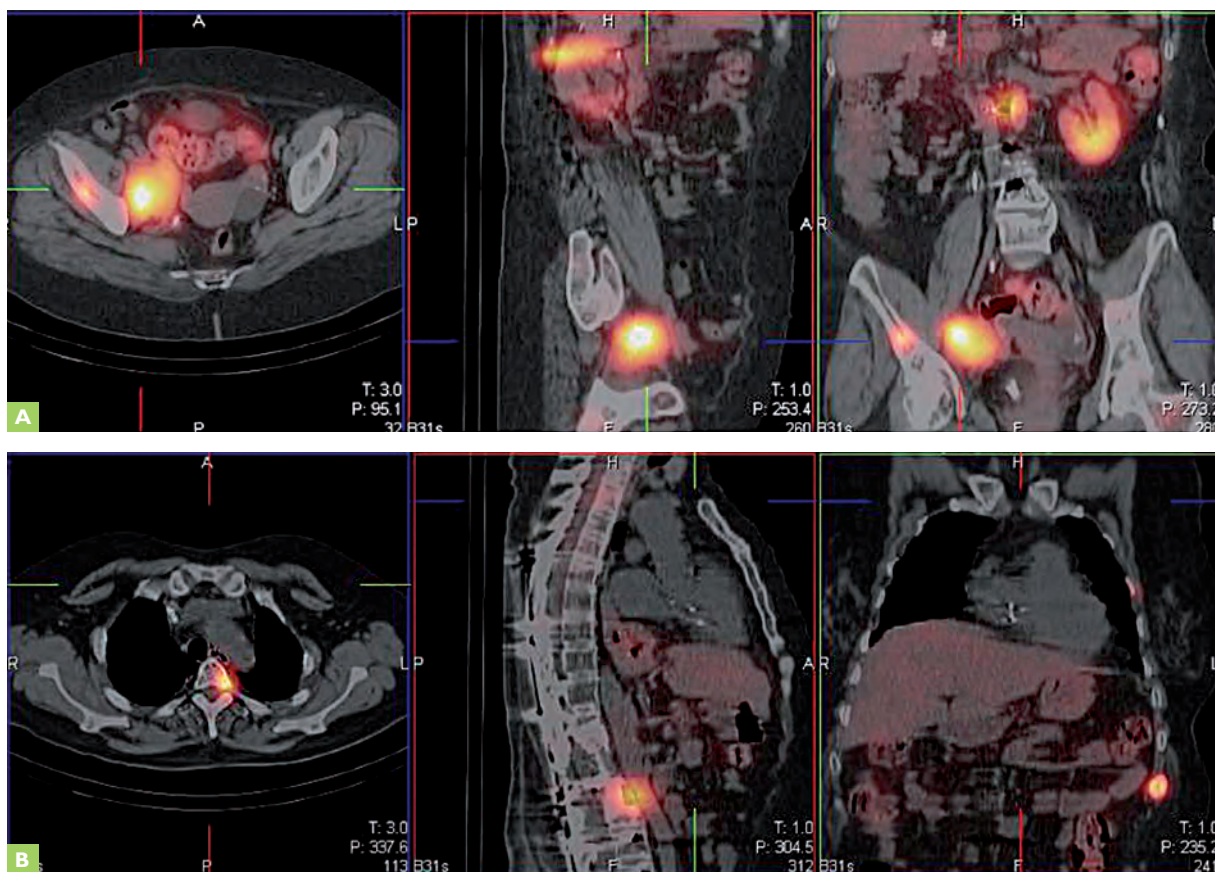
Vuonna 2001 löydettiin kasvaimen uusiutumat LI/LII-nikamissa, ja niille tehtiin embolisaatio. Lisäksi selkärangan tehtiin pitkä fiksaatio rangon stabiliteetin varmistamiseksi. Leikkauksen jälkeen potilas sai solun-

salpaajahoitoa (syklofosfamidi-vinkristiini-dakarbatsiini kuusi jaksoa), ja oireet vähenivät.

Vuonna 2006 alkoi ilmetä lisääntyvää selän alueen kipua ja verenpaineen nousua. Tammikuussa 2007 potilaan pikkulantiosta leikattiin feokromosytoomaksi sopiva kasvain, minkä jälkeen poistettiin oikea lisämunuainen. Helmikuussa tehtiin spinaalisen paragangliooman resektio ThXI–LI-tasolta. Samassa yhteydessä ligeerattiin ThXII-hermojuuri oikealta ja LI-juuret molemmiin puolin.

Loppuvuodesta 2009 merkkiaineet nousivat taas. Lisäksi potilaalla oli huonosti hallittavaa verenpaineen vaihtelua (150–170/100), hikoilupuuskia sekä tykittely- ja rytmihäiriötuntemuksia. MIBG-kartassa ei todettu poikkeavia kertymiä. Magneettikuvauksessa todettiin selkärangan leikkausalueella LII-nikaman tuntumassa etäpesäkkeeseen sopiva pehmytkudosmuutos, joka eteni. Lisäksi nähtiin mahdollisia etäpesäkkeitä oikeassa munuaisessa, oikean munuaisen hilusalueella, oikealla vatsaontelon seinämässä ja vasemmalla IX-kylkiluun kostovertebraali-liitoksessa. Lisäksi oikean pikkulantion alueella heti oikean munasarjan tuntumassa oli etäpesäkettä muistuttava muutos sekä ristiluussa ja suoliluussa useampia etäpesäkkeitä muistuttavia läiskiä. Joulukuussa 2009 todettiin, että selkärangan fiksaatio oli pettänyt. Oikean puolen katkennut tanko korjattiin leikkauksessa.

Tammikuussa 2010 potilaalle tehtiin PET-tutkimus Turussa. Laajojen etäpesäkkeiden vuoksi leikkauksesta



Kuva 2. A) Alavartalosta otettu fuusiokuva, jossa näkyy luustokertymiä rangassa ja lantiossa sekä alavatsan kasvaimessa. B) Ylävartalon fuusiokuvissa näkyy rangassa ja kylkiluussa olevia luustokertymiä.

ei katsottu olevan hyötyä, vaan potilaalle aloitettiin kahdeksan hoitajakson mittainen syklofosfamidi-vinkristiini-DTIC-solunsalpaajahoito. Sen jälkeen voitiin luopua verenpainelääkkeistä ja potilaan verenpaine oli 130–140/80–90.

Elokuussa 2010 PET-FDOPA-TT-tutkimuksessa todettiin oikealla hydronefroositalanne, ja pyydettiin keskussairaalan urologin konsultaatio. Oikean munuaisen seudun kasvainmuutokset olivat ennallaan, oikealla parailiakaalisesti oleva etäpesäke oli kerännyt merkkiainetta aiempaa vähemmän ja myös ThVIII-nikaman seudun kertymä oli vähentynyt. Subjektiiivisesti potilas oli selkeästi hyötynyt solunsalpaajahoidosta. Hormonaaliset merkkiaineet olivat myös selvästi matalammat kuin ennen solunsalpaajahoitoja (dU-MOMA 106, CGA 38, dU-metanefriini 0,3 ja dU-normetanefriini 31,7).

Viimeisimmät hoidot

Tauti näytti ensin asettuneen, mutta sitten se eteni uudelleen. Kasvainkudos osoittautui kartoituksessa somatostatiinireseptoriposiitiviseksi, ja potilaasta tehtiin lähete HUSiin lutetium-oktreotaattihoidon harkintaan.

Kesäkuussa 2011 tilannetta arvioitiin Syöpätautien poliklinikalla. Luusto- ja pehmytkudoksenmuutokset olivat

huomattavasti lisääntyneet ja kasvainmerkkiaineet olivat kääntyneet nousuun. Myös verenpaineongelmat olivat palanneet. LI-nikamasta oli todettu tauti jo vuonna 1973, sittemmin pesäkemuutoksia on todettu ainakin nikamista CII–IV, ThI–IV, ThX–XII, LIV ja S1. Lisäksi oikealla lantiossa oli kolme kasvainta, joista kookkain oli 4,7 cm. Lisäksi todettiin laajat luustossa olevat etäpesäkkeet lantion alueella. Maksassa ei kuitenkaan havaittu etäpesäkkeitä. Solunsalpaajahoidon vaste näytti jääneen lyhytaikaiseksi.

Oikeanpuoleisen hydronefroosin vuoksi virtsanjohtimen stenttaus tehtiin keskussairaalaan ja oikeasta munuais-pesäkkeestä otettiin biopsia (onkosytooma, ei merkkejä pahanlaatuisesta muutoksesta). Oktreotidikartassa lantion alueella kertymä oli vahvempi kuin maksan, joten lutetium-oktreotaattihoito oli mahdollinen.

Syksyllä 2011 ja talvella 2012 kuluessa potilas sai neljä lutetiumhoitoa (7,4 GBq, kuva 2). Hoidon jälkeen hänellä ilmeni hypotensiotaipumusta, joten lääkityksiä voitiin vähentää ja alfasalpauksesta päästiin kokonaan eroon. Ensimmäisen hoidon jälkeen esiintyi kahden viikon ajan pahoinvointia. Potilas sai lisäksi denosumabia (Xgeva®) luustossa olevien etäpesäkkeiden rauhoittamiseksi. Marraskuussa 2011 tehtiin stenttaus toiseen virtsanjohtimeen. Tammikuussa 2012 potilaan

aktiivisuus lisääntyi, hän kykeni ulkoilemaan ja tekemään kotityöt normaalisti sekä verenpaine pysyi kurissa.

Lutetium-oktreotaattihoito vaikutti suotuisasti potilaan vointiin ja luustossa oleviin etäpesäkkeisiin, jotka olivat pienentyneet eikä uusia ollut ilmaantunut. Suurimmat kasvainalueet olivat pysyneet kooltaan ennallaan, mutta muuttuneet kystisemmiksi. Hormonaaliset merkkiaineet olivat myös korjaantuneet: dU-normetanefriini oli 13,8 mikromol, P-CGA 69 nmol/l ja dU-MOMA 28 mikromol.

Joulukuussa 2012 potilaalta poistettiin fenoksi-bentsamiinisuoja oikealta lantionseinämästä *vena iliaca*n kyljestä virtsanjohtimen vierestä 5 x 4 cm:n kokoinen primaari paragangliooma, joka oli osoittanut kasvutaipumusta. Makroskooppisesti kasvain saatiin kokonaan poistetuksi. PAD-lausunnon mukaan kyseessä oli etäpesäkkeinen paragangliooma, jossa oli mitooseja 1–2/HPF. Paikoin kasvain ulottui resektiopintaan. Samalla poistettiin kohtu ja munasarjat, mutta niissä ei todettu mitään erityistä.

Tilanne on siis jälleen suotuisampi ja seuranta jatkuu.

Kirjallisuutta

Sane T. Lisämunuaiset. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L. toim. *Endokrinologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2009, s. 351–4.

Välimäki M. Feokromosytooma. Akuuttihoito-opas. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2012. Artikkelin tunnus: aho01040 (012.090). [Luettu 4.4.2011.]

William FY, Norman MK. *Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma*. Kirjassa: Basow DS, toim. UpToDate. Waltham, MA, 2013.

William FY, Norman MK. *Pheochromocytoma in genetic disorders*. Kirjassa: Basow DS, toim. UpToDate. Waltham, MA, 2013.

Keskustelu

Vesa Kataja, KYS: On mielenkiintoista, että harvinaisesta ja ikävästä taudista huolimatta meidän molempien potilailla on takanaan pitkä tautihistoria. Mitä jos olisitte antaneet sädehoidon koko rankaan siinä vaiheessa, kun potilaalle tuli ensimmäinen etäpesäke nikamaan? Olisiko siitä voinut olla jotakin apua?

Hanna Mäenpää, HUS: Luuydin olisi kärsinyt.

Tapani Ebeling, OYS: Näin potilaan ensimmäisen kerran 1997, kun hänelle tehtiin vaativa selkärankaleikkaus. Silloin ajattelin, että hänellä ei ole enää monta vuotta jäljellä – ja mietin, mitä hoitoja voisi vielä antaa. Nyt meillä on vielä optiona se, että voimme antaa muutaman vuoden kuluttua toisen lutetiumhoidon, kunhan pidämme munuaiset kunnossa.