

KATEENKORVAN NEUROENDOKRIINISET KASVAIMET
OYS 1985-2011

Lesonen, Timo Mikael
Syventävien opintojen tutkielma
Sisätaudit, endokrinologia
Oulun yliopisto
Helmikuu 2015
Ohjaaja Pasi Salmela

OULUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Lesonen, Timo Mikael: Kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet OYS 1985-2011
Syventävien opintojen tutkielma: 28 sivua, 0 liitettä

Kateenkorvan neuroendokriininen kasvain on harvinainen ja aggressiivisesti käyttäytyvä etumediastinumien kasvain. Kasvain voi esiintyä erillisenä tai osana periytyvää MEN1-syndroomaa. Kateenkorvan neuroendokriininen kasvain on tunnettu reilun neljänkymmenen vuoden ajan ja tutkimuksia aiheesta on toistaiseksi vielä melko vähän. Suurimmassa osassa julkaistuja tutkimuksia potilasmäärät ovat pieniä ja vain muutamia yli 20 potilaan aineistoja on julkaistu. Taudin harvinaisuuden vuoksi selkeää linjausta hoidosta ei vielä ole. Kasvaimen täydellinen poisto kirurgisesti on tämän hetken kultainen standardi ja ainoa parantava hoitomuoto. Sätehoidon ja kemoterapian hyödyllisyydestä on ristiriitaista tutkimusnäyttöä ja etenkin niiden suhteen tarvitaan lisää laajempaa tutkimusta.

Vuosina 1985-2011 Oulun yliopistollisessa sairaalassa on todettu kateenkorvan neuroendokriininen kasvain viidellä potilaalla. Kaikki heistä ovat miehiä ja kaikilla on todettu MEN1-syndrooma, mikä on poikkeuksellista. Kaikki kasvaimet hoidettiin kirurgisesti ja lisäksi kaksi potilasta sai postoperatiivista sädehoitoa ja toinen heistä sai adjuvanttikemoterapiana etoposidi-sisplatiini kombinaatiota ja lisäksi interferoni- ja okreetidihoitoa. Lisäksi yksi potilas sai postoperatiivisesti lutetium-okreotaattihoidon ja okreetidihoitoa sen jälkeen. Postoperatiivisella sädehoidolla saatiin osittaista vastetta, mutta molemmilla sädehoitoa saaneilla potilailla tauti uusiutui. Lutetium-okreotaattihoidolla saatiin aikaan metastaasien pienenemistä yhdellä ja ainoalla tätä hoitoa saaneella potilaalla. Kolme potilasta on menehtynyt seurannan aikana, yksi karsinoidituumorin uusiutumaan, yksi metastaattiseen munuaiskarsinomaan ja yksi ilmeisesti sydänperäiseen tapahtumaan. Kaksi potilasta on elossa ja seurannassa.

Avainsanat: karsinoidi, kasvain, kateenkorva, MEN1, neuroendokriininen, tuumori

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
2. TUTKIELMAN TEOREETTINEN TAUSTA	2
2.1. Kateenkorva	2
2.2. Kateenkorvan neuroendokriininen kasvain	3
2.2.1. Histologia	3
2.2.2. Epidemiologia, ennuste ja luokittelu	4
2.2.3. Oireet ja diagnoosi	6
2.2.4. Hoito	7
2.2.5. MEN1-syndrooma ja endokrinopatiat	8
3. POTILASTAPAUKSET	9
4. YHTEENVETO JA POHDINTA	19
5. LÄHDELUETTELO	23

1. JOHDANTO

Kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet (karsinoidituumorit) ovat harvinaisia ja aggressiivisia kasvaimia, jotka yhdistetään huonoon ennusteeseen (Chaer ym. 2002). Arvioiden mukaan ne käsittävät 2-4 % kaikista anteriorisen mediastinumien kasvaimista (Moran ja Suster 2000) ja noin 2 % kaikista karsinoidituumoreista (Han ym. 2013). Termin karsinoidi toi esille Oberndorfer vuonna 1907 kuvaamaan ohutsuolen kasvaimia, jotka käyttäytyivät vähemmän aggressiivisesti kuin perinteiset karsinoomat (Oberndorfer 1907, Moran ja Suster 2000). Rosai ja Higa vuonna 1972 olivat ensimmäisiä, jotka löysivät kateenkorvan karsinoidituumorin erottaen ne muista kateenkorvan tavallisimmista kasvaimista, kuten tymoomasta. Nykytutkimusten valossa on kuitenkin ehdotettu, että termi karsinoidi korvattaisiin kateenkorvan neuroendokriinisella karsinoomalla paremmin kuvaamaan sen aggressiivista luonnetta (Moran ja Suster 2000).

World Health Organization (WHO) (Travis ym, 2004) mukaan kateenkorvan epiteliaaliset kasvaimet jaetaan tymoomiin ja kateenkorvan karsinoomiin. Kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet ovat jälkimmäisen alaluokka, ja ne jaetaan neljään histologiseen tyyppiin: tyypillinen (klassinen) karsinoidi (TC), atyyppinen karsinoidi (AC), pienisolainen neuroendokriininen karsinooma (SCNEC) ja ei-pienisolainen neuroendokriininen karsinooma (LCNEC). Kateenkorvan neuroendokriinisia kasvaimia varten ei ole virallista histopatologista luokitusjärjestelmää. Masaoka-Koga luokittelua kuitenkin käytetään yleisesti (Cardillo ym. 2012).

Kateenkorvan neuroendokriiniset tuumorit voivat esiintyä sporadisina tai osana MEN1-syndroomaa. Niiden esiintyminen MEN1-syndrooman yhteydessä on 3-10 % luokkaa (Crona ym. 2013). Kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet voivat erittää hormoneja; ektooppista ACTH:n tuotantoa on arviolta 10–30 % kasvaimista, mikä voi johtaa Cushingin oireyhtymään. Ektooppinen hormonituotanto on yhdistetty potilaan huonompaan ennusteeseen (Ahn ym. 2012).

Noin kolmasosa kateenkorvan neuroendokriiniseen kasvaimeen sairastuneista potilaista on oireettomia, ja tuumori löydetään sattumalta muiden tutkimusten yhteydessä (Chaer ym. 2002). Osalla potilaista on oireita tuumorin aiheuttamasta kompressiosta johtuen (yskä, rintakipu, superior vena cava syndrooma), osalla on oireita endokrinopatiaan liittyen.

Erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon muut primaarit mediastinumien tuumorit, etenkin tymooma, paragangliooma, lymfooma, lisäkilpirauhasen adenooma tai karsinoma ja kilpirauhasen medullaarinen karsinoma (Moran ja Suster 2000). Kasvain on miehillä yleisempi kuin naisilla, suhdeluvun ollessa 3:1.

Ainoa mahdollisesti parantava hoito on kasvaimen totaalipoisto. Sädehoidon ja radioterapian tehokkuudesta on vähän näyttöä (Han ym. 2013). Kasvaimella on suuri uusiutumistaipumus. Uusiutumisia on havaittu jopa 24 vuoden jälkeen leikkauksesta (Toyokawa ym. 2013).

Tässä tutkielmassa käsitellään kateenkorvan neuroendokriinisten kasvainten epidemiologiaa, histologisia piirteitä, sen yhteyttä MEN1-syndroomaan, hoitoa sekä ennustetta. Tutkielmassa esitetään vuosina 1985-2011 Oulun yliopistollisessa sairaalassa todettujen, kateenkorvan neuroendokriiniseen kasvaimeen sairastuneiden viiden potilaan tapausarja.

2. TUTKIELMAN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1. Kateenkorva

Kateenkorva on selkärankaisten immuunijärjestelmään kuuluva elin, joka sijaitsee rintaontelon välikarsinassa sydämen ja rintalastan välissä. Kateenkorvan aihe kehittyy kolmannen kidustaskun kaudaalista osasta sikiönkehityksen aikana. Se proliferoituu ja migroituu rintaonteloon. Kateenkorvan kapseli, kudosjuosteet ja verisuonet saavat alkunsa hermostopienan mesenkyymistä. Kudosjuosteet kehittyvät ulottuen ytimeen ja jakavat kateenkorvan epätäydellisiin lohkoihin. Kateenkorvan strooman epiteelisolut erilaistuvat kortikaaliseksi ja medullaariseksi epiteelisoluiksi transkriptiotekijöiden vaikutuksesta. Tämä on merkittävä ero verrattuna imusolmukkeisiin ja pernaan, joiden stroomassa ei ole epiteelisoluja. 14 viikon kohdalla T-solujen esiasteita luuytimestä vaeltava verisuonia pitkin kateenkorvaan, ja 17 viikon kohdalla kateenkorva alkaa tuottaa T-soluja. Ihmisen kateenkorva on täysin kehittynyt ennen syntymää. Ennen murrosikää T-solutuotanto on suurta, mutta tämän jälkeen T-solujen tuotanto vähenee.

Kateenkorva toimii elimistön T-solujen kypsymispaikkana. Verenkierron kautta kateenkorvan kuorikerrokselle saapuvat T-solut kypsyvät kohti ydintä, jonka jälkeen ne vapautuvat jälleen verenkiertoon. T-solut vastaavat elimistön soluvälitteisestä immuunipuolustuksesta.

2.2. Kateenkorvan neuroendokriininen kasvain

2.2.1. Histologia

Kateenkorvan neuroendokriininen kasvain on lähtöisin kateenkorvan endodermaalista alkuperää olevista APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) -ryhmän hormoneja tuottavista Kulchitskyn soluista (Hung ym. 2008, Díaz ym. 2013). Tämän vuoksi ne voivat olla hormonaalisesti aktiivisia tuumoreita (Satta ym. 1999). WHO:n (Travis ym. 2004) mukaan kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet kuuluvat kateenkorvan karsinoomiin, ja ne voidaan jakaa hyvin erilaistuneisiin ja huonosti erilaistuneisiin kasvaimiin. Hyvin erilaistuneisiin kateenkorvan neuroendokriinisiin kasvaimiin kuuluvat tyypillinen (klassinen) karsinoidi ja atyyppinen karsinoidi, huonosti erilaistuneisiin kuuluvat pienisoluinen neuroendokriininen karsinooma sekä ei-pienisoluinen neuroendokriininen karsinooma. Neuroendokriinista differentaatiota voidaan todeta immunohistokemiallisilla värjäysmenetelmillä. Käytetyimpiä merkkiaineita ovat kromograniini, synaptofysiini, Leu-7 ja CD56 (Chaer ym. 2002, Cardillo ym. 2009, Ahn ym. 2012, Gaude ym. 2013). Immunohistokemiallisia menetelmiä voidaan käyttää hyödyksi erotusdiagnostiikassa, esimerkiksi tymoomat ovat negatiivisia kromograniinin ja synaptofysiinin suhteen (Moran ja Suster 2000).

2.2.1.1. Hyvin erilaistunut kateenkorvan neuroendokriininen kasvain

Tyypillisessä karsinoidissa tuumorisolukko koostuu yhdenmuotoisista, polygonaalista soluista, joissa on suhteellisen pieni tuma. Siinä voidaan nähdä nauhamaisia muodostumia, solusaarekkeita ja rosettimaaisia rauhasia. Määritelmän mukaan tyypillisessä karsinoidissa ei ole nekroosia ja mitoottinen aktiivisuus on matala, alle 2 per 10 HPF (High-Power Field). Atyyppisessä karsinoidissa on samankaltainen soluarkkitehtuuri kuin tyypillisessä, mutta

määritelmän mukaan siinä on nekroottisia alueita tai mitoosiluku on 2-10 per 10 HPF. Suurin osa kateenkorvan neuroendokriinisista kasvaimista on atyyppisiä (Travis ym. 2004).

2.2.1.2. Huonosti erilaistunut kateenkorvan neuroendokriininen kasvain

Ei-pienisoluisessa neuroendokriinisessa kasvaimessa mitoosiluku on yli 10 per 10 HPF. Nekroosia esiintyy lähes aina ja se on laaja-alaista. Tuumorisolut ovat kooltaan suuria. Atyyppisiin karsinoideihin verrattuna soluarkkitehtuuri on huonommin järjestäytyntä. Pienisoluisessa neuroendokriinisessa kasvaimessa solukoko on pieni ja sytoplasma on niukkaa. Mitoottinen aktiivisuus on suurempaa kuin muissa neuroendokriinisissa kasvaimissa.

2.2.2. Epidemiologia, ennuste ja luokittelu

Kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet ovat hyvin harvinaisia, niitä pidetään hyvin aggressiivisina ja niihin liittyy huono ennuste (Chaer ym. 2002). SEER 17 (Surveillance, Epidemiology, and End Results) rekisterianalyysissä niiden ikävakioiduksi ilmaantuvuudeksi saatiin 0,18 per miljoona henkilöä vuosina 2000-2006, mikä on hieman aikaisempaa havaintoa suurempaa (Cardillo ym. 2012). Miehillä tauti on naisia yleisempi, eri tutkimuksissa suhdeluvuksi on saatu 3:1 (Moran ja Suster 2000). Tutkimuksissa potilaiden keski-ikä on vaihdellut 42-58 ikävuoden välillä (Cardillo ym. 2012). Kirjallisuudessa on tähän mennessä kuvattu vain muutamia satoja tapauksia ja useimmat tutkimussarjat ovat pieniä otoskooltaan. Vastikään Filosso ym. (2014) julkaisivat tähän mennessä suurimman otoskoon käsittävän monikeskustutkimuksen, jossa potilaita oli 205. Kateenkorvan neuroendokriinisten karsinoomien osuus kaikista neuroendokriinisista tuumoreista on arvioitu olevan 0,4 % ja kaikista etumediastinummin tuumoreista ne käsittävät 4-7 % (Gaur ym. 2010).

5 ja 10 vuoden elossaolo-osuudet vaihtelevat tutkimusten välillä. 5-vuotisennusteeksi on ilmoitettu eri tutkimuksissa 30-92 % ja 10-vuotisennusteeksi 0-70 % (Cardillo ym. 2009, Crona ym. 2013). Suuri vaihtelevuus tutkimusten välillä johtuu pienistä potilasmääristä sekä siitä, että histologisilla alatyypeillä on hyvin erilainen ennuste. Tutkimuksessaan Cardillo ym. (2009) ehdottavatkin, että kateenkorvan neuroendokriinisten tuumoreiden alatyyppejä tulisi käsitellä

erikseen arvioitaessa ennustetta. Heidän aineistossaan radikaalileikkattujen potilaiden 10-vuoden elossaolo-osuus ei-pienisoluiselle neuroendokriiniselle kasvaimelle oli 0 %, kun taas klassiselle karsinoidille se oli 100 %. Paikallisia uusiutumia tai etäpesäkkeitä kehittyi jopa 80 %:lle potilaista radikaalileikkauksen jälkeen, jopa 24 vuoden kuluttua (Toyokawa ym. 2013). Etäpesäkkeet ilmaantuvat yleisimmin imusolmukkeisiin, keuhkoihin, keuhkopussiin, maksaan, haimaan, ja luustoon (Chaer ym. 2002). Kateenkorvan neuroendokriinisten kasvainten on todettu olevan aggressiivisempia kuin keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet (Moran ja Suster 2000).

Kasvaimen histologisen luokan on todettu olevan merkittävä ennusteellinen tekijä, hyvin erilaistuneella kasvaimella on parempi ennuste (Moran ja Suster 2000, Chaer ym. 2002, Cardillo ym. 2010, Gaude ym. 2013). Toisaalta tähän mennessä suurimassa tutkimuksessa Filosso ym. (2014) tätä ei voitu vahvistaa ja tuumorin histologialla ei todettu olevan ennusteellista arvoa. Korkea mitoottinen aktiivisuus on ennustetta huonontava yksittäinen tekijä (Chaer ym. 2002, Gaude ym. 2013). Kasvainsolujen proliferaation astetta kuvaava Ki-67 on osoitettu ennusteelliseksi tekijäksi, kun raja-arvona on käytetty 10 %:a (Cardillo ym. 2012, Crona ym. 2013). Kasvaimeen liittyvä endokrinopatia näyttää liittyvän huonompaan ennusteeseen (Chaer ym. 2002, Cardillo ym. 2010, Gaude ym. 2013). Cardillo ym. (2012) tutkimuksessa havaittiin tuumorin koolla olevan ennusteellista arvoa, kun raja-arvona käytettiin kasvaimen halkaisukoon 7cm:n kriteeriä. Osassa tutkimuksista Masaoka-Koga luokittelulla on osoitettu olevan ennusteellista merkitystä (Cardillo ym. 2010, Filosso ym. 2014). Kirurgisen hoidon ja radikaalipoiston on osoitettu olevan ennustetta parantavia tekijöitä (Crona ym. 2013, Gaude ym. 2013, Filosso ym. 2014).

Kateenkorvan neuroendokriinisille kasvaimille ei ole määritelty virallista levinneisyysluokittelua, mutta yleisesti käytetään Masaokan laatimaa, Kogan modifioimaa luokittelua, Masaoka-Koga luokittelua (taulukko 1).

Taulukko 1. Masaoka-Koga -luokittelu kateenkorvan kasvaimille. Mukailtu: Detterbeck ja Zeeshan 2013.

Aste	Määritelmä
I	Makro- ja mikroskooppisesti kapselinsisäinen tuumori. Voi invasoida kapseliin mutta ei kapselin läpi.
IIa	Mikroskooppista invaasiota kapselin läpi
IIb	Makroskooppinen invaasio kateenkorvan rasvaan tai ympäröivään rasvaan. Ei läpäise pleuraa tai perikardiumia.
III	Makroskooppinen invaasio viereiseen elimeen (esimerkiksi perikardium, suuri suoni tai keuhko).
IVa	Pleuraalinen ja perikardiaalinen metastasointi.
IVb	Metastasointi imuteitse tai verisuonia pitkin.

2.2.3. Oireet ja diagnoosi

On arvioitu, että noin kolmasosa potilaista on pitkään oireettomia kasvaimen suhteen (Chaer ym. 2002) ja tällöin kasvain löydetään sattumalta kuvantamistutkimuksessa. Kateenkorvan neuroendokriininen kasvain voi aiheuttaa oireita johtuen: paikallisesta kompressiosta (yskä, rintakipu, superior vena cava -syndrooma), siihen liittyvästä endokrinopatiasta tai etäpesäkkeistä. Toisin kuin maha-suolikanavan neuroendokriinisten kasvaimien yhteydessä, kateenkorvan neuroendokriinisiin tuumoreihin on harvoin liitetty karsinoidioireyhtymää (ripuli, kasvojen punastelu) (Chaer ym. 2002).

Kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet eivät yleensä ole natiiviröntgenkuvassa erotettavissa muista sen alueen tuumoreista. (Gaude ym. 2013). Tietokonetomografiassa nähdään tyypillisesti lohkottunutta kateenkorvan massaa, jossa ilmenee nekroosia tai verenvuotoa. Okreotidikartta (111-In-okreotidi, OctreoScan) on osoittautunut sensitiiviseksi kuvantamismenetelmäksi. Okreotidi on somatostatiinianalogi, ja sen käyttö kuvantamisessa ja hoidossa perustuu neuroendokriinisten tuumoreiden somatostatiinireseptoreiden ekspressioon (Chaer ym. 2002). Somatostatiini on elimistön säätelypeptidi, jota ilmenee kehossa laaja-alaisesti, etenkin hermostossa, endokriinisissa rauhasissa ja maha-suolikanavassa.

Somatostatiinin vaikutus välittyy solukalvon G-proteiinikytkettyjen somatostatiinireseptoreiden kautta. Näitä on onnistuttu kloonata viisi alaryhmää (sst1-sst5). Okreotidi sitoutuu näistä vain sst2, sst5 ja joissain määrin sst3 reseptoreihin. Etenkin neuroendokriinisten tuumoreiden on havaittu ekspressoivan somatostatiinireseptoreita, mutta myös muut kuin endokriinistä alkuperää olevat kasvaimet saattavat ilmentää niitä. Lisäksi esimerkiksi kirurgian jälkitilana syntynyt arpikudos voi aiheuttaa positiivisen löydöksen. Tämän vuoksi OctreoScan ei ole spesifinen tuumoreille. Väärät negatiiviset löydökset ovat myös mahdollisia; okreotidin käyttö hoitomuotona voi vääristää tutkimustulosta ja esimerkiksi maksametastaasit eivät aina erotu normaalista maksakudoksesta (Kwekkeboom ym. 2009). Satta ym. (1999) osoittivat okreotidikuvantamisen hyödyllisyyden diagnosoinnissa ja seurannassa. Crona ym. (2013) tutkimuksessa OctreoScan pystyi visualisoimaan neuroendokriinisen kasvaimen 16 tapauksessa 18:ta. Tiffet ym. (2003) tutkimuksessa okreotidikartta ei löytänyt neuroendokriinisen kasvaimen keuhkometastaasia. PET-tutkimuksesta on vain vähän kokemusta, mutta se on osoittautunut käyttökelpoiseksi (Díaz ym. 2013, Cardillo ym. 2012).

Preoperatiivista biopsiaa voidaan harkita, mutta siihen liittyvien komplikaatioiden mahdollisuus on huomioitava (Chaer ym. 2002). Kasvaimen diagnoosi tehdään histologisten ja immunohistokemiallisten löydösten perusteella.

2.2.4. Hoito

Taudin harvinaisuuden vuoksi selkeää konsensusta optimaalisesta hoidosta ei ole. Kirurgia on tämän hetken kultainen hoitostandardi ja se on ainoa parantava hoitomuoto. Kemoterapiasta ja sädehoidosta on vain vähän tutkimustietoa ja ristiriitaisia tutkimustuloksia, toisin kuin on tymoomien suhteen. Cronan ym. (2013) tutkimuksessa kemoterapialle saatiin osittaista hoitovastetta ei-resekoitavan ja metastaattisen taudin suhteen. He suosittelivat temotsolomidia ensisijaisena kemoterapiana. Uusimmissa tutkimuksissa neoadjuvanttikemoterapiaa on annettu pienentämään tuumorin kokoa, jotta radikaalipoisto olisi mahdollista (Cardillo ym. 2012, Filosso ym. 2014). Tiffet ym. (2003) tutkimuksessa postoperatiiviselle sädehoidolle saatiin ennusteellista vastetta radikaalisen kirurgisen kasvaimen poiston jälkeen ja potilaiden kasvaimen uusiutumistodennäköisyys pieneni. Cardillo ym. 2012 tutkimuksessa saatiin päinvastaisia tuloksia: postoperatiivinen sädehoito oli ennustetta huonontava tekijä. Tähän asti

otoskooltaan suurimmassa tutkimuksessa adjuvanttihoidoista ei havaittu tilastollista etua elossaoloaikaan, eikä myöskään uusiutumien suhteen preoperatiivisella tai postoperatiivisella kemoterapialla tai sädehoidolla (Filosso ym. 2014). Hormonaalinen hoito somatostatiinianalogeilla on yksi hoitovaihtoehto, mutta sen käyttäminen edellyttää, että kasvain ilmentää somatostatiinireseptoria, mikä voidaan yleensä osoittaa okreetidikartalla (Díaz ym 2013).

2.2.5. MEN1-syndrooma ja endokrinopatiat

Tutkimuksissa on arvioitu, että jopa 50 %:ssa tapauksista kateenkorvan neuroendokriinisiin kasvaimiin liittyy hormonaalisia ilmentymiä, joko kasvaimen ektooppisesta ACTH-tuotannosta (Cushingin syndrooma) tai siihen liittyvistä muista endokriinisista tuumoreista johtuen, jota nähdään mm. multippeli endokriininen neoplasia tyyppi 1 (MEN1) -syndroomassa (Filosso ym. 2014). MEN1-syndroomaan liittyvien kateenkorvan neuroendokriinisten kasvainten on hyvin harvoin havaittu tuottavan ACTH:a (Teh ym. 1998, de Laat ym. 2014). Endokrinopatia kateenkorvan neuroendokriinisen tuumorin yhteydessä näyttää liittyvän huonompaan ennusteeseen (Chaer ym. 2002, Cardillo ym. 2010, Gaude ym. 2013).

Multippeli endokriininen neoplasia tyyppi 1 (MEN1) on autosomissa dominantisti periytyvä sairaus, joka ilmenee useina eri elinten kasvaimina, joita todetaan etenkin endokriinisissa kudoksissa kuten lisäkilpirauhasissa, haimassa, aivolisäkkeessä, lisämunuaisissa, pohjukkaissuolessa, mahalaukussa, keuhkoissa sekä harvinaisemmin kateenkorvassa (Salmela 2012). MEN1-syndrooman esiintyvyydeksi on arvioitu 0,02-0,2 per 1000 henkilöä maailmanlaajuisesti (Goudet ym. 2009). MEN1-oireyhtymän aiheuttaa mutaatio MEN1-geenissä, joka on kasvainrajoitegeeni. Se on paikannettu kromosomialueeseen 11q13. Geeni tuottaa kasvunrajoiteproteiinia (meniini), jonka toimintaa ei vielä tunneta tarkasti. Kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet voivat esiintyä joko itsenäisinä tai osana MEN1-syndroomaa (Crona ym. 2013).

On arvioitu, että noin 25 % kateenkorvan neuroendokriinisista kasvaimista liittyy MEN1-syndroomaan (Teh ym. 1998). Teh ym. suosittelivatkin rintaontelon rutiininomaista kuvantamista tietokonetomografialla tai magneettitutkimuksella MEN1-potilaille. Suuressa 761 MEN1-potilaan aineistossa Goudet ym. (2009) saivat kateenkorvan neuroendokriinisen kasvaimen ilmaantuvuudeksi noin 2,6 % potilaiden 40 ikävuoteen mennessä (21 per 761

MEN1-potilasta). De Laat ym. (2014) aineistossa kateenkorvan neuroendokriinisten kasvainten ilmaantuvuus MEN1-potilailla oli 3,4 % (11 per 323) ja heistä miehiä oli 91 %. 10 vuoden elossaolo-osuus diagnoosin jälkeen oli heidän tutkimuksessaan 25 %. Crona ym. (2013) tutkimuksessa ei havaittu ennusteellista eroa verrattaessa MEN1-syndroomaan liittyviä ja sporadisia kateenkorvan neuroendokriinisia kasvaimia.

MEN1-oireyhtymää sairastavilla potilailla on suositeltu tehtäväksi hyperparatyreoosileikkauksen yhteydessä profylaktinen tymektomia, koska kateenkorvan neuroendokriinisella kasvaimella on huono ennuste ja suurehko ilmaantuvuus. (Teh ym. 1998, Satta ym. 1999). De Laat ym. (2014) tutkimuksessa 97 MEN1-potilaalle tehtiin profylaktinen tymektomia paratyreoidektomian yhteydessä. Yhdellekään potilaalle ei kehittynyt kateenkorvan neuroendokriinista tuumoria ($P = 0,038$), seuranta-ajan mediaanin ollessa 8 vuotta (0-40 vuotta). Hyperparatyreoosileikkauksen yhteydessä tehtävässä tymektomiassa voidaan myös paikantaa mahdollisia yllilukuisia lisäkilpirauhasia, joiden poistaminen vähentää hyperparatyreoosin uusiutumista. Tätä ei kuitenkaan rutiinisti tehdä kaikissa MEN1-potilaita hoitavissa keskuksissa (Schreinemakers ym. 2011).

3. POTILASTAPAUKSET

Vuosina 1985-2011 Oulun Yliopistollisen Sairaalan (OYS) erityisvastuualueella todettiin uusia kateenkorvan neuroendokriinisia kasvaimia viidellä potilaalla. He olivat kaikki miehiä ja sairastivat MEN1-oireyhtymää. Seuraavassa kappaleessa käydään läpi näiden potilaiden taudinkulkua ja toteutettua hoitoa.

Potilaan 1 MEN1-diagnoosi tehtiin hänen ollessa 28-vuotias. Diagnoosi perustui sukuanamneesiin (veljellä haiman tuumoreita ja primaarinen hyperparatyreoosi) ja geenin kytkentäanalyysiin. Geenivirhe varmistettiin myöhemmin suoralla mutaatioanalyysillä, jossa ilmeni mutaatiotyypä R527X eksonissa 10. Ensimmäinen taudin ilmentymä oli hyperparatyreoosi. Lisäksi hänellä ilmeni runsaasti ihon kollagenoomia. Kymmenen vuotta MEN1-diagnoosista potilas kävi läpi lisäkilpirauhasleikkauksen, jossa kaksi lisäkilpirauhasadenoomaa operoitiin. Kohonneen haiman polypeptidiarvon vuoksi tehdyssä vatsan ultraäänitutkimuksessa todettiin munuaiskystia, joita seurattiin kuvantamistutkimuksin 1-2 vuoden välein, kunnes 12 vuoden seurannan jälkeen oikean munuaisen yläosassa todettiin

aiempaa kookkaampi ekspansio. Lisäksi vasemmassa lisämunuaisessa todettiin TT-tutkimuksessa adenoomaksi sopiva muutos. Munuaisbiopsiassa oikean munuaisen muutos todettiin papillaariseksi munuaiskarsinoomaksi. Laboratoriokokeissa havaittiin tällöin myös hyperparatyreoosia, minkä johdosta potilas kuvannettiin okreotidikartalla (In-111-Octreoscan). Okreotidikartassa todettiin mediastinumissa keskellä somatostatiinireseptoriposiitiviseen kudokseen sopiva kertymä, mikä herätti epäilyn karsinoidituumorista. Rintaontelon tietokonetomografia (TT) -tutkimuksessa kateenkorvan alueen tuumorin kooksi mitattiin 32mm x 18mm x 39mm. Munuaiskarsinoomaleikkauksen vuoksi rintaonteloon kohdistuva toimenpide joutui odottamaan. Kasvain operoitiin 8 kuukauden kuluttua tuumorin ensihavainnosta, potilaan ollessa 56-vuotias. Leikkaus tehtiin sternotomiasta. Makroskooppisesti tuumori saatiin poistettua kokonaan. Kasvaimen histologisessa tutkimuksessa tuumori luokiteltiin hyvin tai kohtalaisesti erilaistuvaksi ja atyyppiseksi karsinoidiksi sen kohtalaisen proliferaatioaktiivisuuden (2-10 mitoosia/10HPF) vuoksi. Immunohistokemiallisesti tuumorisolukko oli PAN-keratiini-, synaptofysiini- ja kromograniiniposiitivista, ja somatostatiini-värjäyksessä todettiin myös positiivisuutta. Kalsitoniini-, serotoniini-, PTH- ja ACTH-värjäykset olivat negatiivisia. Tuumorisolukon infiltraatio ulottui osittain poistoreunaan. Potilasta seurattiin kuvantamistutkimuksin (thorax-röntgen, okreotidikartta, thorax-MRI, vatsan ultraääni, vatsan MRI) noin puolen vuoden välein. Kaksi vuotta kateenkorvan karsinoidin leikkauksesta potilaalla todettiin välikarsinassa aortankaaren vieressä pesäkemuutos, oikean keuhkoportin seudussa uusi muutos sekä myös rintarangassa pesäke. Okreotidikartassa ei ilmennyt poikkeavia kertymiä, eikä luuston gammakuvauksessa havaittu luustometastasointiin viittaavaa. Mediastinoskopiassa otetussa oikean keuhkoportin muutoksen kudoksenäytteessä ei todettu pahanlaatuisuutta. Muiden rintaontelon muutosten suhteen jäätin seurantalinjalle. Kolme kuukautta tästä potilaalle tehtiin vatsan MRI-tutkimus sappikipujen vuoksi. Tutkimuksessa havaittiin oikean lisämunuaisen seudussa epäspesifinen massa, joka poistettiin. Patologin tutkimuksessa se osoittautui lähinnä rasvakudokseksi, mutta sen sijaan poistetussa imusolmukkeessa havaittiin munuaiskarsinooman metastaasi. Tilanteessa jäätin seurantalinjalle, kunnes puolen vuoden kuluttua rintaontelon TT-tutkimuksessa havaittiin kookas imusolmukemassa. Tämä muutos osoittautui munuaiskarsinooman metastaasiksi. Metastaattisen munuaiskarsinooman hoidoksi aloitettiin interferonipistokset. Puolen vuoden kuluttua seurannassa potilaalle kehittyi keuhkopussin nestekertymä ja siitä otetussa solunäytteessä todettiin munuaiskarsinoomaan sopivia soluja. Interferonihoito jouduttiin lopettamaan tehottomana. Potilas lopulta menehtyi metastaattiseen munuaiskarsinoomaan 60-

vuoden iässä. Viimeisten kirjallisuustietojen perusteella on mahdollista, että potilaan kirkassoluinen papillaarinen munuaiskarsinoma liittyy hänen MEN1-oireyhtymään.

Potilas 2 oli 46-vuotias, kun hän hakeutui päivystykselliseen hoitoon kovan, selkään säteilevän rintakivun vuoksi. Aluksi epäiltiin aortan dissekaatiota, mutta ruokatorven kautta tehdyssä ultraäänitutkimuksessa sekä sen jälkeen tehdyssä rintaontelon TT-tutkimuksessa havaittiin noin 7cm läpimittainen tuumori, joka painoi keuhkovaltimorunkoa. Ohutneulanäytteessä todettiin viitettä endokriinisestä tuumorista. Vajaan kahden kuukauden kuluttua kateenkorvan tuumori operoitiin sternotomiateitse. Patologin tutkimuksessa tuumorissa havaittiin laajoja nekroosialueita. Keratiinivärjäys (MAK6) ja neuronispesifinen enolaasivärjäys (NSE) olivat positiiviset. Kromograninivärjäyksessä saatiin niukka positiivisuus, samoin kalsitoniinivärjäyksessä. Thyroglobuliini-, ACTH- ja gastriinivärjäykset olivat negatiiviset. Tuumorisolukko sisälsi mitosiaktiiviteettia ja sen todettiin olevan kateenkorvan karsinoidituumori. Tarkempaa kasvaimen luokittelua ei tehty. Tuumorisolukon todettiin infiltroivan paikoin aivan poistoreunaan, joten poiston radikaalisuus jäi epävarmaksi. Laboratoriokokeiden perusteella potilaalla todettiin hyperparatyreoosi ja kliininen MEN1-diagnoosi asetettiin. Jatkotutkimuksessa geenivirhe todettiin c.1546insC mutaatioksi eksonissa 10 kolme vuotta myöhemmin, jolloin analyysimenetelmä otettiin käyttöön. Kasvaimen kirurgisen poiston jälkeen tehdyssä okreotidikartassa todettiin kertymälisä vasemman hiluksen seudussa ja vasemmassa lisämunuaisessa, joka osoittautui hyperplastiseksi ja selitti merkkiaineenoton. Potilaalle annettiin postoperatiivinen sädehoito kahdessa jaksossa. Kontrolloituna vajaan 6 kuukauden kuluttua okreotidikartassa ei enää todettu patologista merkkiaineenottoa. Puolentoista vuoden kuluttua potilaalle ilmaantui hengenahdistusta, jonka vuoksi tehtiin rintaontelon TT-tutkimus, jossa havaittiin kasvaimen residiiiviksi sopiva tuumori, joka okreotidikartassa näkyi kertymälisänä. Sternotomian kautta otetussa näytteessä oli kuitenkin vain rasvaa ja sidekudosta. Potilasta seurattiin kuvantamistutkimuksin (vatsan TT, thoraxin röntgen) puolivuositain ja taudin etenemistä ei havaittu. Kolme vuotta tästä potilas hakeutui hoitoon äänen käheyden, nielemiskivun ja lisääntyneen hengenahdistuksen vuoksi. Kaulan ultraäänitutkimuksessa havaittiin vasemmassa soliskuopassa patologinen imusolmuke-suurentuma, joka näytteenoton jälkeen osoittautui karsinoidituumorin metastaasiksi. MRI-tutkimuksessa ja luuston gammakuvauksessa todettiin laaja-alainen luustometastasointi, ja okreotidikartassa mediastinumissa nähtiin kertymälistä oikean keuhkon alueella sekä soliskuopan alueella sopien karsinoidituumorin metastasointiin. Rintaontelon MRI-tutkimuksessa mediastinumien tuumorin kooksi arvioitiin 4,5cm x 2cm.

Ultraäänitutkimuksessa havaittiin oikeassa lisämunuaisessa noin 2cm kokoinen pesäke. Potilaalle suunniteltiin säde- ja sytostaattihoidoja, mutta hän menehtyi pian tämän jälkeen ilmeisesti sydänperäiseen tapahtumaan 51-vuoden iässä.

Potilaalla 3 todettiin MEN1-syndrooma sukuanamneesin vuoksi tehdyllä geenitestillä hänen ollessa 26-vuotias. Tällöin hänellä oli todettu hyperparatyreoosi ja ultraäänitutkimuksessa havaittu vasemman lisäkilpirauhaslohkon seudussa pesäkemuutos. MRI-tutkimuksessa havaittiin pieni aivolisäkkeen adenooma, joka myöhemmin seurannassa ei kasvanut, mutta potilaalle kehittyi hyperprolaktinemia. Samana vuonna tehdyissä selvittelyissä vatsan TT-tutkimuksessa heräsi epäily haiman alueen tuumorista, joka varmistettiin ultraääni- ja MRI-tutkimuksilla. Tuumorin koko oli tällöin 1,0cm halkaisijaltaan. Myös potilaan isällä oli todettu haiman maligni inoperaabeli tuumori MEN1-syndroomaan liittyen. Muutoksia seurattiin kuvantamisin. Haimatuumorissa havaittiin kolmen vuoden aikana koon kasvua 4cm:in asti, ja todettiin haiman polypeptidiarvon kohoaminen. Haiman neuroendokriininen kasvain ei aiheuttanut potilaalle hormonaalisesti kliinistä oireyhtymää. Potilaalle tehtiin haimaresektio ja samassa leikkauksessa perna poistettiin. Haiman tuumori osoittautui neuroendokriiniseksi kasvaimeksi. Poiston täydellisyys jäi epävarmaksi. Haiman poiston seurauksena potilaalle kehittyi diabetes. Myös hyperparatyreoosin todettiin edenneen, ja lisäkilpirauhasen gammakuvauksessa nähtiin molemmiin puoliin lisäkilpirauhasadenoomaan sopivaa löydöstä. Tämän jälkeen potilaalle tehtiin totaali lisäkilpirauhasten poistoleikkaus ja autotransplantaatio vasempaan kyynärvarteen. Kaksi ja puoli vuotta tästä seurantatutkimuksena tehdyssä MRI-tutkimuksessa havaittiin aortan seudussa yksittäinen suurentunut imusolmuke, joka näkyi okreetidikartassa merkkiainekertymänä. Puolentoista vuoden kuluttua kontrollissa tätä muutosta ei enää näkynyt. MRI-tutkimuksessa havaittiin myös oikean lisämunuaisen 15mm kokoinen expansio. Kolme vuotta tästä, potilaan ollessa 41-vuotias, tehtiin rintaontelon TT-tutkimus kateenkorvan kasvaimen poissulkemiseksi. Kuvantamisessa thymus nähtiin nodulaarisena, jonka vuoksi se poistettiin torakoskooppisesti. Kudostutkimuksessa se osoittautui kateenkorvan neuroendokriiniseksi kasvaimeksi, jossa proliferaatioaktiivisuus oli keskikorkeaa, mitoottinen frekvenssi 2/10HPF tasoisesti ja immunohistokemiallisesti siihen liittyi vahva synaptofysiinin ekspressio. Kasvaimen todettiin olevan hyvin erilaistunut. Kolmen vuoden aikana seurannassa ei ole ilmennyt residiviin viittaavaa. Keuhkoissa on havaittu pieniä nodulusmuutoksia, joiden luonne on epäselvä. Potilas on edelleen seurannassa. Kuten potilas 1, hänkin on ollut kateenkorvan neuroendokriinisen kasvaimen suhteen oireeton.

Potilas 4 on potilaan 2 veli. 52-vuotiaana hän hakeutui hoitoon vasemman lavanseudun kivun, käden turtumisen ja päänsäryn vuoksi hoitoon. Aikaisemmin sairastetun aivoinfarktin vuoksi epäiltiin aluksi aivoverenkiertohäiriötä. Rintaontelon röntgenkuvassa todettiin kuitenkin laaja, koko mediastinumien käsittävä tuumori. Tuumoria epäiltiin aluksi lymfoomaksi. MEN1-sukuanamneesin vuoksi epäily vaihtui kuitenkin karsinoidiin ja okreotidikartassa todettiin somatostatiinireseptoriposiitiivinen kertymä. Myöhemmin hänellä todettiin sama c.1546insC mutaatio eksonissa 10. Thymuksen tuumorin poisto suoritettiin sternotomiasta, mutta poiston totaalisuus jäi epävarmaksi. Kudostutkimuksessa löydös sopi kateenkorvan neuroendokriiniseen tuumoriin. Immunohistokemiallisesti se värjäytyi selkeästi synaptofysiinillä ja vähäisemmissä määrin somatostatiinilla ja ACTH-vasta-aineella. Tuumorisolukko sisälsi runsaasti nekroottisia alueita. Tarkempaan luokitteluun ei patologisesti otettu kantaa. Seurannassa kahden vuoden kuluttua potilaalle tehtiin lisäkilpirauhasten gammakuvaus kohonneen veren kalsiumarvon vuoksi. Siinä todettiin kaksi lisäkilpirauhasen liikatoimintaan sopivaa fokusta sekä mediastinumissa vasemmalla puolen kertymäisiä, joka herätti epäilyn kateenkorvan karsinoidin uusiutumasta. Löydös varmistettiin okreotidikartalla, jossa havaittiin myös poikkeavaa merkkiainekertymää oikealla soliskuopassa, rintalastan vieressä oikealla sekä haiman korpuksessa. Karsinoidin uusiutuma operoitiin; rintaontelosta poistettiin yksi suurempi tuumori sekä kolme pienempää erillistä tuumoria. Histologisesti todettiin runsaasti nekroosia, sekä korkea mitoosifrekvenssi. Tuumorisolukko värjäytyi voimakkaan positiiviseksi kromogranini A-, synaptofysiini- ja NSE -värjäyksissä, serotoniini- sekä somatostatiinivärjäykset olivat negatiiviset. Löydös sopi neuroendokriiniseen tuumoriin. Potilasta hoidettiin postoperatiivisesti sädehoidolla. Lisäkilpirauhasleikkaus suoritettiin pian tämän jälkeen ja autotransplantaatio tehtiin oikeaan käsivarteen. Seurannassa haiman polypeptidiä tuottava haiman tuumori pysyi kooltaan ennallaan, eikä rintaontelon alueella nähty uusiutumia. Neljän vuoden kuluttua uusintaleikkauksesta seurannassa rintaontelon TT-tutkimuksen perusteella heräsi jälleen epäily kasvaimen uusiutumasta, kun kuvauksessa nähtiin kahdeksan uutta pesäkemäistä muutosta. Epäily vahvistui okreotidikartassa, jonka mukaan kertymät paikantuivat vastaaviin kohtiin kuin ennen uusintaleikkausta. Leikkaushoito ei tässä vaiheessa tullut enää kyseeseen, vaan hoidoksi aloitettiin interferoni ja oktreotidi. Seurannassa tauti eteni, interferoni hoito lopetettiin ja okreotidin rinnalle aloitettiin etoposidisiplatiinihoito. Sytostaattihoidon aloituksen jälkeen potilas sairastui neutropeeniseen keuhkokuumeeseen, josta hän toipui. Tällöin kateenkorvan karsinoidin uusiutumassa havaittiin pienenemistä. Harkinnan jälkeen potilas oli halukas aloittamaan sytostaattihoidon uudestaan. Pian tämän jälkeen potilas menehtyi, ollessaan 61-vuotias.

Potilas 5 kuuluu MEN1-sukuun. Hän oli 30-vuotias, kun kytkentäanalyysin perusteella osoitettiin, että hänen todennäköisyytensä MEN1-perimään oli 81 %. Myöhemmin todettiin, että mutaatio on eksonissa 10 sijaitseva c.1546insC, joka on sama mutaatio kuin potilailla 2 ja 4. Syndrooman suhteen hän oli oireeton ja kävi polikliinisissa seurannoissa parin vuoden välein. Lievä hyperparatyreoosi todettiin. 14 vuoden kuluttua MEN1-diagnoosista, potilaan ollessa 44-vuotias, hänellä ilmeni yskää ja limannousua. Rintaontelon röntgenkuvassa nähtiin tällöin kookas tuumorimassa. TT-tutkimuksessa nähtiin, että tuumori komprimoivat ympäröiviä rakenteita; oikea keuhkovaltimo, henkitorven alaosa ja pääbronkukset olivat osittain painuneet kokoon. Kasvaimen kooksi arvioitiin 8cm x 16 cm x 14cm. MEN1-syndrooman vuoksi epäiltiin neuroendokriinista tuumoria, mutta erotusdiagnostisina vaihtoehtoina pidettiin lymfoomaa, tymoomaa ja muita etumediastinumien tavallisia tuumoreita. Okreotidikartassa nähtiin voimakasta ja tasaista merkkiaineenottoa tuumorin alueella. Leikkaus suoritettiin sternotomiasta ja siinä havaittiin tuumorin olevan kiinni käden ja pään valtimorungossa sekä infiltroivan yläonttolaskimoa. Yläonttolaskimoa jouduttiin poistamaan ja se rekonstruoidtiin naudan perikardia käyttäen. Tämän lisäksi tehtiin oikean keuhkon ylälohkon resektio tuumorisolun kasvaessa siihenkin. Histologisesti nähtiin kohtalainen mitosiaktiiviteetti 2-6/10HPF ja proliferaatioindeksi Ki-67 oli 1-2 %. Patologin diagnoosina oli atyyppinen, 1,1kg kokoinen kateenkorvan karsinoidi. Leikkauksen jälkeen kontrolloituna okreotidikartassa ei havaittu jäännöstuumoria. Viiden ja puolen vuoden kuluttua seurannassa MRI-tutkimuksessa todettiin pallean läpäiseviä metastaaseja sekä maksan edessä, oikean munuaisen kohdalla, munuaisen ja nikamien välissä, subpleuraalisia metastaasimuutoksia oikealla ja lisäksi metastaasimuutoksia sydämen oikean eteisen tasossa perikardiumia affisioiden. Okreotidikartassa nähtiin, että metastaasit olivat pääsääntöisesti somatostatiinireseptoriposiitiivisia, mikä antoi mahdollisuuden harkita lutetium-okreotaattihoitoa. Luuston gammakuvauksessa ei todettu luustometastaaseja. Torakotomiateitse tehdyssä uusintaoperaatiossa saatiin arvioiden noin 80 % tuumorimassasta poistettua. Histologisesti tuumorit olivat viitteellisiä atyyppiselle karsinoidille, patologin luokituksen mukaan se edusti WHO NET G2-tason tuumoria. Leikkauksen jälkeen potilas lähetettiin Helsingin yliopistolliseen sairaalaan radionuklidihoidon (lutetiumhoito) varten. Neljännen lutetium-okreotaattihoitokerran jälkeen, vuoden kuluttua leikkauksesta, havaittiin metastaaseissa pienentymistä. Radionukliditerapian jälkeen hänelle aloitettiin somatostatiinianalogihoito. Seurannassa vointi on pysynyt hyvänä, mutta viimeisimmässä luuston gammakuvauksessa rintalastassa nähtiin uusi paikallinen kertymä. Potilaan viimeisen kasvain- ja metastaasiresidiivien yhteydessä hänellä on myös todettu koholla oleva seerumin

IGF-1-pitoisuus, joka yleensä heijastaa kasvuhormonin vaikutusta. Potilaalla ei ole ollut akromegaalista habitusta, ja kasvaimesta ei ole mitattu kasvuhormonin tai sen vapauttajahormonin GHRH:n immunohistokemiaa, joten kateenkorvan neuroendokriinisen kasvaimen mahdollinen ektooppinen hormonieritys on vielä toteamatta.

Taulukko 2. Potilaiden ikä, sukupuoli, seuranta-aika ja MEN1 –syndrooman esiintyminen.

Potilas	Ikä (v) diagnoosihetkellä	Sukupuoli	Seuranta (kk)	MEN1
1	56	M	46†	+
2	46	M	62†	+
3	41	M	39	+
4	53	M	101†	+
5	44	M	74	+

† = kuollut

Taulukko 3. Hoito.

Potilas	Leikkaus	Sädehoito	Kemoterapia	Biologinen hoito	Uusiutuma	Uusintaleikkaus
1	+	-	-	-	-	-
2	+	pop 60Gy	-	-	+	+(ei tuumoria)
3	+	-	-	-	-	-
4	+	pop 40Gy*	etoposidi, sisplatiini	interferoni, okreotidi	+++**	+
5	+	-	lutetium-okreotaatti	okreotidi	+	+

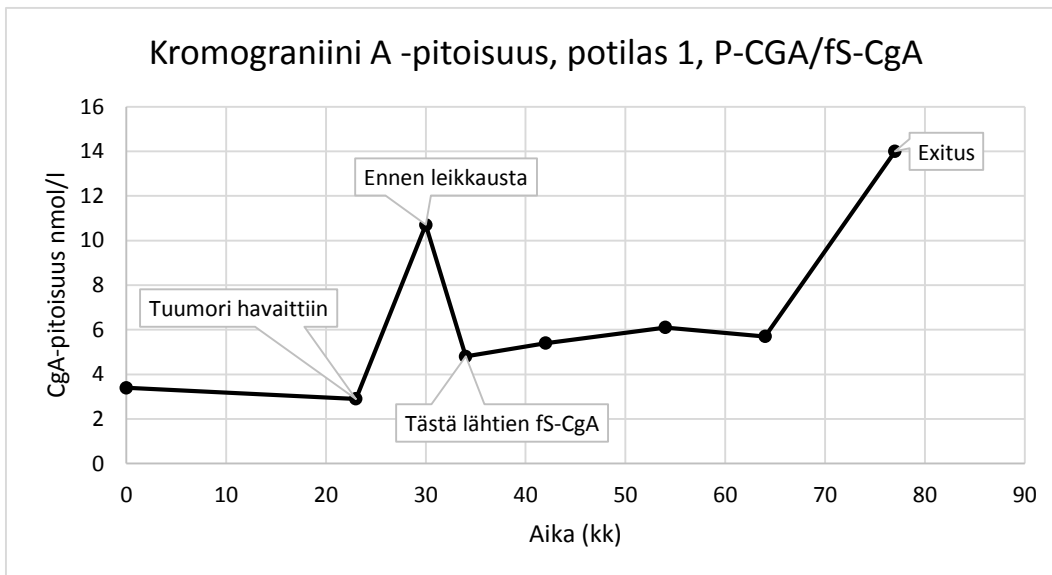
* uusiutuman leikkauksen jälkeen, ** uusiutui uudelleen, pop = postoperatiivinen

Taulukko 4. Primaarikasvaimien löydöksiä.

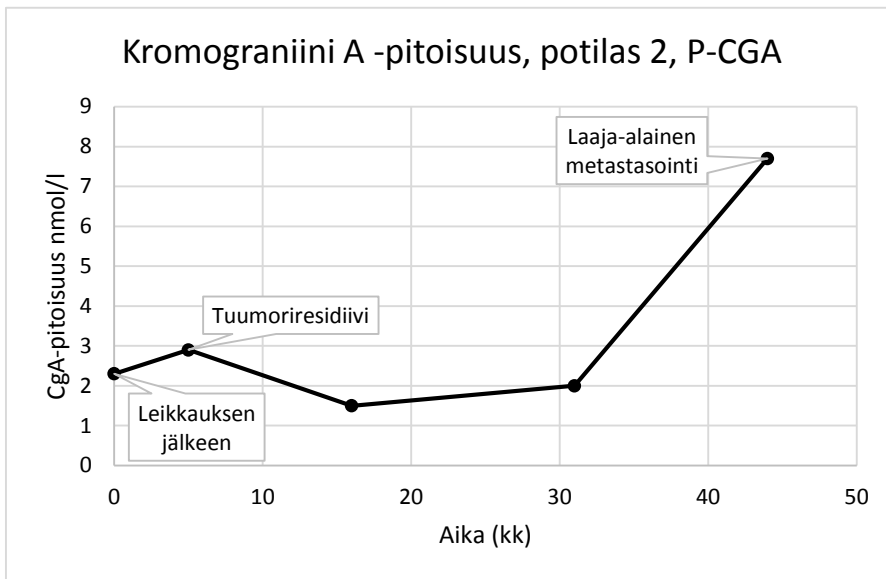
Potilas	Koko (mm)	Tyyppi	Nekroosi	Värjäytyvyys
1	50 x 50	WD	-	keratiini, SF, CG, SS
2	50 x 50	?	++	keratiini, NSE, CG, CT
3	150 x 30	WD	-	SF, CG, PTH
4	80 x 70	?	++	SF, ACTH, SS
5	160 x 80	WD	?	CG

WD = hyvin erilaistunut, NSE = neuronispesifinen enolaasi, ACTH = adrenokortikotropiini, CG = kromograniini, CT = kalsitoniini, PTH = lisäkilpirauhashormoni, SF = synaptofysiini, SS = somatostatiini

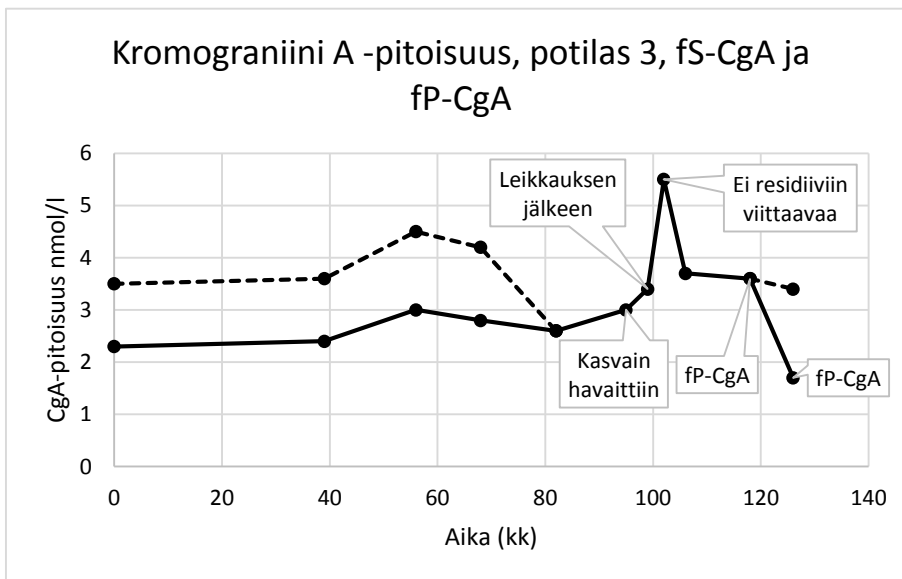
Kuva 1. Potilaan 1 veren kromograniini A -pitoisuuden vaihtelu seurannassa.



Kuva 2. Potilaan 2 veren kromograniniini A -pitoisuuden vaihtelu seurannassa.

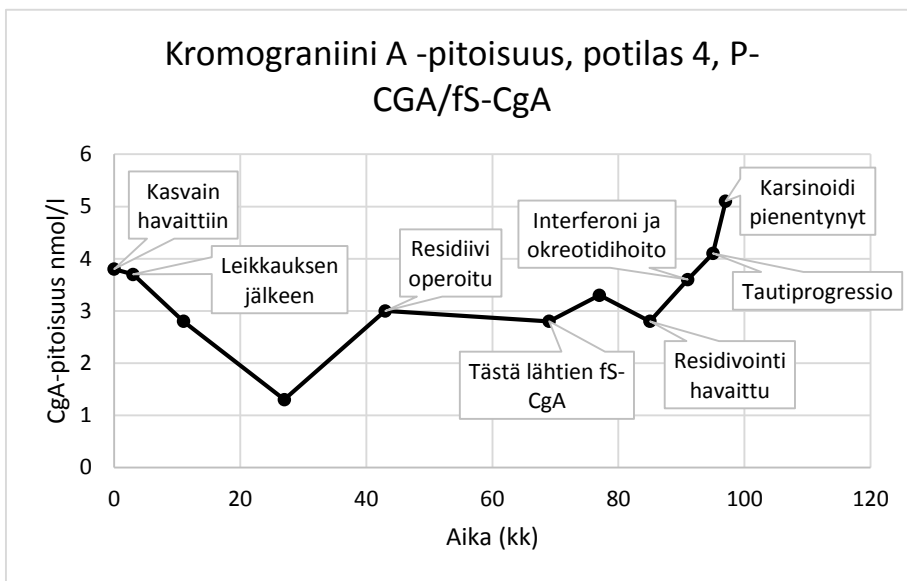


Kuva 3. Potilaan 3 veren kromograniniini A -pitoisuuden vaihtelu seurannassa.

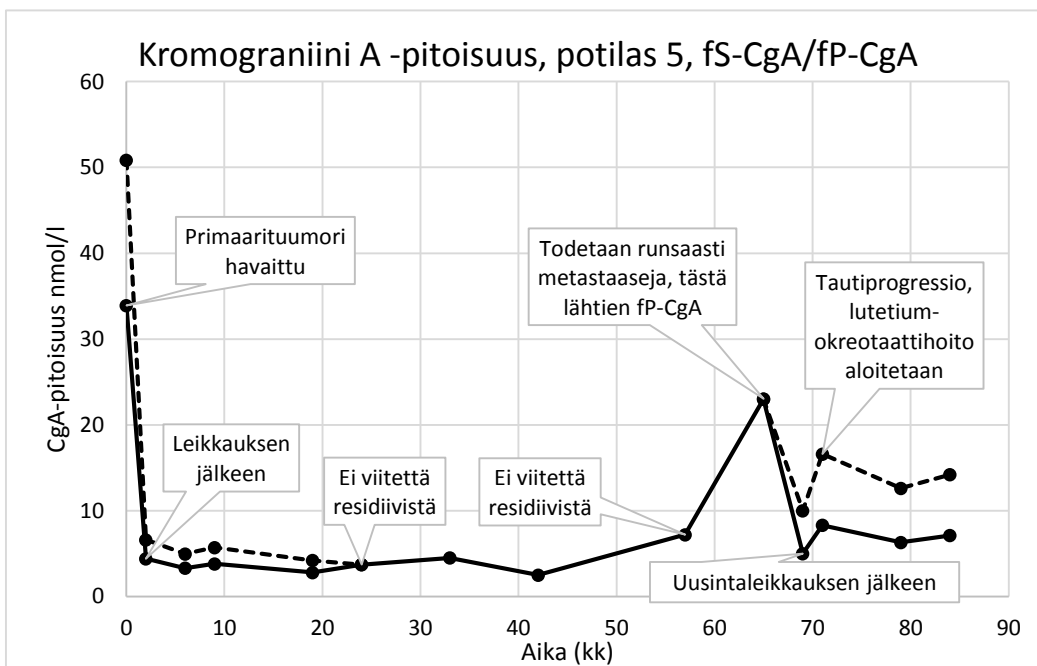


Katkoviiva kuvastaa arviota, joka on tehty tulostason muutoksien vuoksi havainnollistamaan todennukaisemmin CgA-pitoisuuden trendiä.

Kuva 4. Potilaan 4 veren kromograniniini A -pitoisuuden vaihtelu seurannassa.



Kuva 5. Potilaan 5 veren kromograniniini A -pitoisuuden vaihtelu seurannassa.



Katkoviiva kuvastaa arviota, joka on tehty tulostason muutoksien vuoksi havainnollistamaan todenmukaisemmin CgA-pitoisuuden trendiä.

4. YHTEENVETO JA POHDINTA

Aineiston potilaiden keski-ikä diagnoosihetkellä oli 48 vuotta (41-56 vuotta) (taulukko 2), mikä vastaa muita tutkimuksia. Kaikki potilaat ovat miehiä ja jokaisella on todettu MEN1-syndrooma. Tutkimuksissa miesten osuus kateenkorvan neuroendokriinisten kasvainten esiintyvyydessä on ollut 75 % luokkaa. MEN1-aineistoissa miesten osuus kateenkorvan neuroendokriinisten kasvaimien suhteen on vielä suurempi: Teh ym. (1998) tutkimuksessa kaikki potilaat olivat miehiä (10/10) ja Goudet ym. (2009) tutkimuksessa miesten osuus oli 95 % (20/21). Tässä aineistossa MEN1-syndrooma on yliedustettuna verrattuna esiintymislukuihin muualla maailmassa (100 % vs 25 %). Tämä selittyy sillä, että OYS:n alueella Pohjois-Suomessa on MEN1-valtamutaatiosukuja, väestön liikkuvuus on ilmeisesti ollut viime vuosikymmeninä vähäistä ja näistä johtuen alueella on muuta Suomea suurempi MEN1-potilaiden esiintyvyys (Kytölä ym. 2001, Ebeling ym. 2004). Potilaalla 2 oli 7,5 askivuoden tupakointihistoria, ja potilaalla 3 oli kolmen vuoden tupakointianamneesi haiman neuroendokriinisen kasvaimen toteamishetkellä. Eri tutkimuksissa tupakoivien osuudeksi kateenkorvan neuroendokriinisen kasvaimen yhteydessä on ilmoitettu 50-85 % (Teh ym. 1998, Ferolla ym. 2005, de Montpréville ym. 2013).

Usein MEN1-syndroomaan liittyy monia eri elinmanifestaatioita (taulukko 5). Tässä potilasaineistossa kaikilla viidellä potilaalla oli hyperparatyreoosi. Tutkimuksissa hyperparatyreoosin esiintyvyys MEN1-potilailla on ollut 81-100 % luokkaa (Teh ym. 1998, Vierimaa ym. 2007, Goudet ym. 2009, Salmela 2012). Kolmella (potilaat 1, 2 ja 3) ilmeni lisämunuaiskuoren tuumoreita. Tutkimusten mukaan lisämunuaiskuoren kasvaimia ilmenee 10-30 % MEN1-potilaista (Walls 2014). Haiman ja suoliston neuroendokriiniset tuumorin ovat myös hyvin yleisiä MEN1-potilailla. Tutkimuksissa esiintyvyydet vaihtelevat 50 % ja 100 % välillä (Teh ym. 1998, Vierimaa ym. 2007, Salmela 2012). Tässä potilasaineistossa kahdella (potilaat 3 ja 4) ilmeni haiman alueen kasvain. Aivolisäkekasvaimia ilmenee 15-65 % MEN1-potilaista (Teh ym. 1998, Vierimaa ym. 2007, Goudet ym. 2009, Salmela 2012). Tässä aineistossa yhdellä potilaalla (potilas 3) todettiin aivolisäkkeen adenooma. Ihon kollagenoomat ovat yleisiä MEN1-potilailla. Tutkimusten mukaan niitä ilmenee noin 63-72 % MEN1-potilaista (Saggini ja Brandi 2011). Tässä aineistossa potilaalla 1 ilmeni ihon kollagenoomia. Potilaalla 2 oli lipoomia. Lipoomat harvinaisempia ihomuutoksia MEN1-potilailla, niiden ilmaantuvuus tutkimuksissa on 3-34 % luokkaa (Saggini ja Brandi 2011). Viimeaikaisten

kirjallisuustietojen perusteella on mahdollista, että potilaan 1 kirkassoluinen papillaarinen munuaiskarsinoma on myös yksi MEN1-oireyhtymään liittyvä muutos.

Tämän aineiston viidestä potilaasta kaksi (potilaat 1 ja 3) oli oireettomia kasvaimen suhteen diagnoosihetkellä, kahdella potilaalla (potilaat 2 ja 4, veljekset) tauti ilmeni akuuttina rintakipuna ja yhdellä potilaalla (potilas 5) oireena oli yskä ja limannousu. Kaikki primaarituumorit hoidettiin operatiivisesti. Potilaat 2 ja 4 saivat postoperatiivisesti sädehoitoa. Potilas 4 sai lisäksi adjuvanttihoitona etoposidi-sisplatiini kombinaatiota ja interferoni- ja okreotidihoitoa ja potilas 5 lutetium-okreotaattihoitoa sekä okreotidihoitoa. Kolmella potilaista (2, 4 ja 5) tauti uusiutui paikallisesti ja kaikki kolme kävivät läpi uusintaleikkauksen ja yhdelle heistä suoritettiin vielä kolmas leikkaus (potilas 4) (taulukko 3). Näistä kolmesta potilaasta yksi (potilas 5) on elossa ja seurannassa. Kolme potilasta (1, 2 ja 4) on menehtynyt seurannan aikana, yksi metastaatiseen munuaiskarsinomaan, yksi ilmeisesti sydänperäiseen tapahtumaan ja yksi karsinoidituumorin uusiutumaan.

Potilaan 1 kasvain luokiteltiin atyyppiseksi karsinoidiksi, potilaan 3 kasvain hyvin erilaistuvaksi karsinoidiksi ja potilaan 5 kasvain atyyppiseksi karsinoidiksi. Tarkempi histopatologinen luokittelu kasvainten osalta puuttui potilailta 2 ja 4, joskin molemmissa tapauksissa nekroosi oli runsasta, mikä sopii huonosti erilaistuneeseen kasvaimeen. Tämän vuoksi yhtenäisen histopatologisen luokittelun käyttöönotto olisi suotavaa. Taulukossa 4 on esitetty kasvaimien ominaisuuksia.

Plasman tai seerumin kromograniniini A (CgA) -pitoisuutta käytetään neuroendokriinisten tuumoreiden, muun muassa kateenkorvan neuroendokriinisten tuumoreiden seurannassa. Aikaisemmin käytettiin plasmasta mitattua CgA-arvoa, sittemmin siirryttiin paastoseerumiarvon mittaamiseen ja nykyään on käytössä paastoplasman CgA-pitoisuus. Laboratoriomenetelmien (antiseerumierä vaihtunut) muutosten vuoksi pitoisuuden raja-arvo on vaihtunut; aikaisemmin normaalialueen ylärajana pidettiin pitoisuutta 4nmol/l, tammikuussa 2010 raja-arvoksi vaihtui 6nmol/l ja nykyään kesäkuusta 2013 lähtien normaalialueen ylärajana pidetään pitoisuutta 3nmol/l, sillä määrityksessä käytettävän vasta-aineen vaihtumisen myötä keskimääräinen tulostaso laski noin puoleen aikaisempaan verrattuna. Tämä tulostason muutos hankaloittaa trendien tulkintaa potilaiden 3 ja 5 kohdalla, mutta sitä voidaan karkeasti havainnoida puolitoistakertaistamalla mittauserot, jotka on mitattu ennen tammikuuta 2010 ja kaksinkertaistamalla kesäkuun 2013 jälkeen mitatut CgA-pitoisuudet (katkoviiva kuva 3 ja kuva 5). Potilaiden 1, 2 ja 4 kohdalla tulostasoissa ei ole tapahtunut muutosta seuranta-aikana.

Kuvista 1-5 voidaan tarkastella potilaiden veren CgA-pitoisuuden vaihtelua seurannan aikana. Potilaan 2 kohdalla ei ollut saatavilla arvoa ennen leikkausta. Kuvaajista nähdään, että potilailla 1, 4 ja 5 CgA-pitoisuus laski selkeästi kasvaimen leikkauksen jälkeen. Potilailla 2, 4 ja 5 CgA-pitoisuus nousi tautiprogression myötä. Toisaalta potilaalla 3 pitoisuuden nousupiikki (kuva 3) ei liittynyt kateenkorvan neuroendokriinisen kasvaimen residivointiin, ja potilaan 4 (kuva 4) CgA-pitoisuus oli noususuuntainen, vaikka TT-kuvantamisessa nähtiin kasvaimen pienentyneen. Näiden havaintojen perusteella CgA-pitoisuuden mittaus on käyttökelpoinen, joskaan ei spesifinen menetelmä taudin seurannassa. Myös muut MEN1-potilaiden neuroendokriiniset kasvaimet muun muassa maha-suolikanavassa ja haimassa voivat nostaa CgA-pitoisuuksia.

Okreotidikartta onnistui havaitsemaan potilaan 1 kateenkorvan primaarituumorin. Seurannassa thoraxin natiiviröntgenissä ei nähty munuaiskarsinooman metastaaseja rintaontelossa, jotka näkyivät TT-tutkimuksessa. Okreotidikartta ei pystynyt visualisoimaan munuaiskarsinooman metastaaseja. Potilaalla 2 kateenkorvan neuroendokriininen kasvain näkyi okreotidikartassa ja TT-tutkimuksessa. Okreotidikartassa nähtiin myös merkkiainekertymää vasemman lisämunuaisen seudussa, mikä osoittautui hyperplasian aiheuttamaksi (muutos ei kasvanut seurannassa). Thoraxin natiiviröntgenkuvissa ei nähty tuumoriresidiiviä, joka näkyi TT-kuvauksessa ja okreotidikartassa. Potilaalla 3 kateenkorvan kasvaimen ensihavainto tehtiin TT-tutkimuksella. Okreotidikartassa ei nähty poikkeavia kertymiä. Potilaan 4 kateenkorvan kasvain havaittiin thoraxin natiiviröntgenkuvauksella ja löydös tarkennettiin TT-kuvauksella. Okreotidikartassa kasvain tuli esille merkkiainekertymänä. Seurannassa okreotidikartta kykeni visualisoimaan kateenkorvan kasvaimen residiviin ja haimapesäkkeen. Kateenkorvan kasvaimen uusiutuma näkyi tällöin myös thoraxin natiiviröntgenkuvassa ja TT-tutkimuksessa. Reoperaation jälkeen seurannassa sekä okreotidikartassa että TT-tutkimuksessa nähtiin kasvaimen uusiutuminen. Potilaan 5 kookas kateenkorvan kasvain havaittiin ensimmäisenä thoraxin natiiviröntgenkuvauksessa. Kasvain näkyi selvästi myös TT- ja OctreoScan -tutkimuksessa. Leikkauksen jälkeen seurannassa potilasta kuvannettiin aluksi TT-tutkimuksilla ja myöhemmin thoraxin natiiviröntgenillä, eikä niissä havaittu kasvaimen uusiutumista. Puoli vuotta edellisestä thoraxin natiiviröntgenkuvauksesta tehtiin ylävatsan ja thoraxin MRI-tutkimus, jossa havaittiin runsaasti metastaaseja sekä rinta- että vatsaontelossa. Nämä metastaasit havaittiin myös okreotidikartalla. Näiden havaintojen perusteella natiiviröntgenkuvaus ei ole tarpeeksi herkkä havaitsemaan etenkin pieniä kasvaimia. OctreoScan ei aina onnistu visualisoimaan neuroendokriinista kasvainta, ja joskus saadaan

vääriä positiivisia löydöksiä. Tämän vuoksi TT-tutkimus olisi suositeltavampi ensisijainen tutkimus. Satta ym. (1997) osoittivat okreotidikartan hyödyllisyyden kateenkorvan neuroendokriinisen tuumorin diagnosoinnissa ja seurannassa kahden potilaan tapausarjassa. Crona ym. (2013) tutkimuksessa okreotidikartta pystyi visualisoimaan neuroendokriinisen kasvaimen 89 %:ssa tapauksista. Tiffet ym. (2003) tutkimuksessa okreotidikartta ei löytänyt neuroendokriinisen kasvaimen keuhkometastaasia. MEN1-hoitosuosituksissa myös mediastinumien MRI-tutkimus on kuvattu käyttökelpoiseksi (Salmela 2012).

Kateenkorvan neuroendokriininen kasvain on harvinainen tauti ja sen vuoksi tieteelliset julkaisut aiheesta ovat toistaiseksi melko vähäisiä. Suurin osa julkaistuista tutkimuksista on potilasmääriltään pieniä (1-20 potilasta) ja vain muutama suurempi (20-205 potilasta) tutkimus on julkaistu tätä kirjoittaessa. Tämän vuoksi tieto kasvaimen käyttäytymisestä, luokittelusta ja hoitomahdollisuuksista on vielä puutteellista. Toistaiseksi kirurginen hoito näyttää olevan ainoa parantava hoito. Tutkimusnäyttöä sädehoidon hyödyllisyydestä ja kemoterapian mahdollisuuksista tarvitaan lisää. Lisäksi somatostatiinihoidon hyödystä kaivataan lisää tutkimuksia. Lutetiumhoito näyttää ainakin lyhyen seurannan jälkeen hyödylliseltä.

Taulukko 5. Potilaiden MEN1-manifestaatiot.

Potilas	TNET	EPT	HPT	PT	AT	RT	ST
1	+	-	+	-	+	karsinooma	kollagenoomat
2	+	-	+	-	+	-	lipoomat
3	+	+	+	+	+	-	-
4	+	+	+	-	-	-	-
5	+	-	+	-	-	-	-

AT=lisämunaiskuoren tuumori, EPT=haiman tuumori, HPT=hyperparatyreoosi, PT=aivolisäkkeen tuumori, RT=munaistuumori, ST=ihotuumori, TNET=kateenkorvan neuroendokriininen tuumori

5. LÄHDELUETTELO

Ahn S, Lee JJ, Ha SY, Sung CO, Kim J, Han J. Clinicopathological analysis of 21 thymic neuroendocrine tumors. *Korean J Pathol* 2012; 46:221-5.

Cardillo G, Treggiari S, Paul MA, Carleo F, De Massimi AR, Remotti D, Graziano P, Martelli M. Primary neuroendocrine tumours of the thymus: a clinicopathologic and prognostic study in 19 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37:814-8.

Cardillo G, Rea F, Lucchi M, Paul MA, Margaritora S, Carleo F, Marulli G, Mussi A, Granone P, Graziano P. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: a multicenter experience of 35 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:241-5.

Chaer R, Massad MG, Evans A, Snow NJ, Geha AS. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1733-40.

Crona J, Björklund P, Welin S, Kozlovacki G, Oberg K, Granberg D. Treatment, prognostic markers and survival in thymic neuroendocrine tumours. A study from a single tertiary referral centre. *Lung Cancer* 2013; 79:289-93.

de Laat JM, Pieterman CR, van den Broek MF, Twisk JW, Hermus AR, Dekkers OM, de Herder WW, van der Horst-Schrivers AN, Drent ML, Bisschop PH, Havekes B, Vriens MR, Valk GD. Natural course and survival of neuroendocrine tumors of thymus and lung in MEN1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3325-33.

de Montpréville VT, Ghigna MR, Lacroix L, Besse B, Broet P, Darteville P, Fadel E, Dorfmüller P. Thymic carcinomas: clinicopathologic study of 37 cases from a single institution. *Virchows Arch* 2013; 462:307-13.

Detterbeck FC, Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126:2186-91.

Díaz RJL, Flor ER, Muñoz MP, Ferrández HJ, Martínez AMJ, de Andrés RJJ. Thymic carcinoid associated with multiple endocrine neoplasia syndrome type I. *Arch Bronconeumol* 2013; 49:122-5.

Ebeling T, Vierimaa O, Kytölä S, Leisti J, Salmela PI. Effect of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene mutations on premature mortality in familial MEN1 syndrome with founder mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:3392-6.

Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, Daddi G, Puma F, Ribacchi R, Santeusanio F, Angeletti G, Brandi ML. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2603-9.

Filosso PL, Yao X, Ahmad U, Zhan Y, Huang J, Ruffini E, Travis W, Lucchi M, Rimner A, Antonicelli A, Guerrera F, Detterbeck F. Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: A joint analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons databases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 16:103-109.

Fukai I, Masaoka A, Fujii Y, Yamakawa Y, Yokoyama T, Murase T, Eimoto T. Thymic neuroendocrine tumor (thymic carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:208-11.

Gaude GS, Hattiholi V, Malur PR, Hattiholi J. Primary neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Niger Med J* 2013; 54:68-71.

Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg* 2010; 251:1117-21.

Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, du Boullay Choplin H, Chapuis Y, Kraimps JL, Sadoul JL, Tabarin A, Vergès B, Carnaille B, Niccoli-Sire P, Costa A, Calender A. Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *World J Surg* 2009; 33:1197-207.

Han B, Sun JM, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Clinical outcomes of atypical carcinoid tumors of the lung and thymus: 7-year experience of a rare malignancy at single institute. *Med Oncol* 2013; 30:479.

Hung AY, Eng TY, Scarbrough TJ, Fuller CD, Thomas CR Jr. Mediastinum and Trachea. Kirjassa: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, toim. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008, s. 1117.

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, Vitek P, Sundin A, Plöckinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Somatostatin Receptor Imaging with ¹¹¹In-Pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009; 90:184-9.

Kytölä S, Villablanca A, Ebeling T, Nord B, Larsson C, Hoog A, Wong F, Välimäki M, Vierimaa O, Teh B, Salmela P, Leisti J. Founder effect in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) in Finland. *J Med Genet* 2001; 38:185–189.

Marx A, Shimosato Y, Kuo TT, Chan JKC, Travis WD, Wick MR. Thymic neuroendocrine tumours. Kirjassa: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, toim. *Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (WHO Classification of Tumours, Volume 10, Third Edition)*. Lyon: IARC 2004, s. 188-195.

Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000; 114:100-10.

Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Duendarns. *Frankfurt Z Pathol* 1907; 1:426-30.

Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. *Clinicopathologic study of 8 cases*. *Cancer* 1972; 29:1061-74.

Saggini A, Brandi ML. Skin lesions in hereditary endocrine tumor syndromes. *Endocr Pract* 2011; 3:47-57.

Salmela PI. MEN1 oireyhtymä. *Duodecim* 2012; 128: 2345-54.

Satta J, Ahonen A, Parkkila S, Leinonen L, Apaja-Sarkkinen M, Lepojärvi M, Juvonen T. Multiple endocrine neoplastic-associated thymic carcinoid tumour in close relatives: octreotide scan as a new diagnostic and follow-up modality. Two case reports. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33:49-53.

Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Rinkes IH. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35:1993-2005.

Teh BT, Zedenius J, Kytölä S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, Twigg S, Farnebo F, Giraud S, Cameron D, Robinson B, Calender A, Larsson C, Salmela P. Thymic Carcinoids in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Ann Surg* 1998; 228:99-105.

Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, Sheppard MN, Goldstraw P. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest*. 2003; 124:141-6.

Toyokawa G, Taguchi K, Kojo M, Toyozawa R, Inamasu E, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Recurrence of thymic neuroendocrine carcinoma 24 years after total excision: A case report. *Oncol Lett* 2013; 6:147-149.

Walls GV. Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23:96-101.