Ville Sallinen, Camilla Schalin-Jäntti, Liisa Luukkonen, Jukka Sirén, Arno Nordin, Johanna Arola ja Maija Tarkkanen

Toimimattomat haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Toimimattomia haiman neuroendokriinisia kasvaimia löydetään yhä enemmän kuvantamisen lisääntymisen seurauksena. Näiden kasvainten käyttäytyminen on hyvin vaihtelevaa, sillä niitä on indolenteista erittäin aggressiivisesti leviäviin. Tätä vaihtelua kuvaa hyvin vuonna 2017 päivittynyt WHO:n histologinen luokittelu. Pienikokoisia pienen graduksen paikallisia kasvaimia voidaan tapauskohtaisesti seurata, mutta muiden kasvainten kuratiivistavoitteinen hoito vaatii niiden poiston. Näihin leikkauksiin liittyy merkittävä komplikaatioriski, jolloin oikea potilasvalinta korostuu. Kun tauti on paikallinen, voidaan pyrkiä parantavaan hoitoon, ja lisääntyneet hoitovaihtoehdot ovat selvästi pidentäneet levinnyttä tautia sairastavien potilaiden elinajan odotetta. Haiman neuroendokriinisen kasvaimen ennuste on erinomainen, kun gradus on pieni, ja potilaiden elinajan odote on jopa kymmeniä vuosia.

Haiman neuroendokriiniset (NE-) kasvaimet saavat alkunsa Langerhansin saarekkeen soluista. Nämä kasvaimet voivat erittää aktiivisia hormoneja, esimerkiksi insuliinia, gastriinia, glukagonia, somatostatiinia, kortikotropiinia tai vasoaktiivista suolipeptidiä (VIP), jotka aiheuttavat hormonien liikaerityksen oirekuvan. Tällöin niitä kutsutaan toiminnallisiksi. Toimimattomatkin kasvaimet voivat erittää hormoneja, mutta erittyvät aineet ovat joko inaktiivisia tai niitä erittyy niin pieni määrä, että ne eivät aiheuta oireita. Toiminnalliset kasvaimet tulee aina pyrkiä hoitamaan kirurgisesti, jos se on mahdollista. Keskitymme tässä katsauksessa toimimattomiin kasvaimiin, jollaisia 90 % haiman NE-kasvaimista on. Näiden kasvainten kansainvälisiä hoitosuosituksia, esimerkiksi pohjoismaista NNTG:n (Nordic Neuroendocrine Tumour Group) sekä eurooppalaista ENETS:n (European Neuroendocrine Tumor Society) suositusta, päivitetään säännöllisesti (1,2,3).

Kasvainten käyttäytyminen vaihtelee indolenteista erittäin aggressiivisiin

Epidemiologia ja etiologia

Noin 5 % haimakasvaimista on neuroendokriinisia, ja niiden ilmaantuvuus on noin 5:1 000 000. Vaikka NE-kasvainten ilmaantuvuus on viime vuosina lisääntynyt, on levinneenä löydettyjen kasvainten määrä pysynyt vakiona. Tämä viitannee siihen, että valtaosa kuvantamistutkimuksissa sattumalta löydetyistä kasvaimista on harmittomia (4). Suurin osa eli 70–90 % haiman NE-kasvaimista on sporadisia. Jäljelle jäävien 10–30 %:n taustalla on jokin geneettinen oireyhtymä, joka altistaa NE-kasvaimelle. Näistä oireyhtymistä tärkein on MEN 1 -oireyhtymä (multippeli endokriininen neoplasia) (5). MEN 1 -oireyhtymän mahdollisuus on huomioitava erityisesti, jos potilas on nuori ja jos suvussa on jo todettu oireyhtymään sopivia kasvainmanifestaatioita. Noin 70 %:lle MEN 1 -oireyhtymää sairastavista kehittyy jossain elämänvaiheessa haiman NE-kasvain, usein useampikin, ja lisäksi haiman histolo-

TAULUKKO 1. Haiman NE-kasvaimen ja NE-karsinooman T-luokitus.

	ENETS	AJCC/UICC NET	AJCC/UICC NEC
T1	Kasvain ei infiltroi haiman ulkopuolelle ja sen koko on < 2 cm	Kasvain ei infiltroi haiman (haimaa ympäröivän rasvan) ulkopuolelle ja sen koko on ≤ 2 cm	Koko ≤ 2 cm
T2	Kasvain ei infiltroi haiman ulkopuolelle ja sen koko on 2–4 cm	Kasvain ei infiltroi haiman (haimaa ympäröivän rasvan) ulkopuolelle ja sen koko on > 2 cm mutta < 4 cm	Koko > 2 cm mutta < 4 cm
T3	Kasvain ei infiltroi haiman ulkopuolelle ja sen koko on > 4 cm, tai infiltraatio pohjukaissuoleen tai sappitiehyeen	Kasvain ei infiltroi haiman (haimaa ympäröivän rasvan) ulkopuolelle ja sen koko on > 4 cm, tai kasvain infiltroi pohjukaissuoleen tai sappitiehyeen	Koko > 4 cm
T4	Kasvain infiltroi viereisiin elimiin tai suuriin valtimoihin (sisusvaltimorunko, ylempi suolilievevaltimo)	Kasvain infiltroi vatsakalvon läpi, toiseen elimeen tai viereisiin rakenteisiin	Kasvain infiltroi suuriin valtimoihin (sisusvaltimorunko, ylempi suolilievevaltimo, yhteinen maksavaltimo)

ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society, AJCC/UICC = American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control (8. painos), NET = neuroendokriininen kasvain, NEC = neuroendokriininen karsinooma

gisessa tarkastelussa heiltä löytyy usein mikroskooppisen pieniä NE-kasvaimia. MEN 1 -potilaiden yleisin kuolinsyy (noin 40 %) on haiman NE-kasvain (6). Harvinaisempia haiman NE-kasvaimille altistavia oireyhtymiä ovat von Hippel–Lindaun tauti (10–17 %:lle kehittyy haiman NE-kasvain), neurofibromatoosi 1 (alle 10 %:lle kehittyy haiman NE-kasvain) sekä tuberoosiskleroosi (alle 1 %:lle kehittyy haiman NE-kasvain) (5).

Levinneisyysluokitus (TNM) ja histologinen erilaistumisaste (WHO)

Hoidon suunnittelua varten haiman NE-kasvaimet voidaan luokitella kahdella tavalla. TNM-luokitus perustuu kasvaimen paikalliseen ja etälevinneisyyteen (TAULUKKO 1). On huomioitava, että TNM-luokituksia on kaksi, yhdysvaltalaisen AJCC:n ja UICC:n (American Joint Committee on Cancer ja Union for International Cancer Control) sekä eurooppalaisen ENETS:n luokitukset (7,8). Näiden ero on lähinnä kasvaimen eli T-luokituksen määritelmissä. ENETS:n luokitus vaikuttaa korreloivan hieman paremmin ennusteeseen kuin AJCC:n (9). Molemmat luokitukset jakautuvat imusolmuke- ja kaukoetäpesäkkeiden osalta luokkiin N0/1 ja M0/1.

Toinen luokittelu on WHO:n histologiaan perustuva luokittelu (TAULUKKO 2) (10). Luokan määrittelevät morfologinen erilaistuminen sekä Ki-67-proliferaatioindeksi tai mitoosien määrä. Gradus 1–2 kasvaimia kutsutaan NE-kasvaimiksi. WHO-luokitus päivittyi vuonna 2017 niin, että aiemmat gradus 3 kasvaimet jaettiin kahteen eri alaluokkaan niiden erilaistumisasteen mukaan. Gradus 3 kasvaimia kutsutaan joko NE-kasvaimiksi (NET, hyvin erilaistuneet) tai neuroendokriinisiksi karsinoomiksi (NEC, huonosti erilaistuneet). Lisäksi uutta luokituksessa on, että gradus 1 luokkaan määritellään kasvaimet, joiden Ki-67-proliferaatioindeksi on alle 3 % (aiemmin 2 % tai vähemmän). WHO-luokitus jaottelee kasvaimet niiden ennusteen mukaan paremmin kuin TNM-luokitus (11).

Oireet ja diagnostiikka

Toimimattomat haiman NE-kasvaimet ovat yleensä oireettomia, kunnes etäpesäkkeet tai kasvaimen koosta seuraava painevaikutus aiheuttavat oireita. Sappitiehyen tukkeutuminen aiheuttaa ikteruksen ja haimatiehyttä komprimoiva kasvain voi aiheuttaa akuutin tai kroonisen haimatulehduksen ja lopulta haiman eksokriinisen vajaatoiminnan. Levinneen taudin oireita voivat olla laihtuminen, vatsakivut, pahoinvointi ja selittämätön lämpöily. Joskus haimakasvain voi aiheuttaa diabeteksen. Usein haiman NE-kasvain todetaan kuitenkin sattumalta esimerkiksi epämääräisen vatsakivun selvittelyissä.

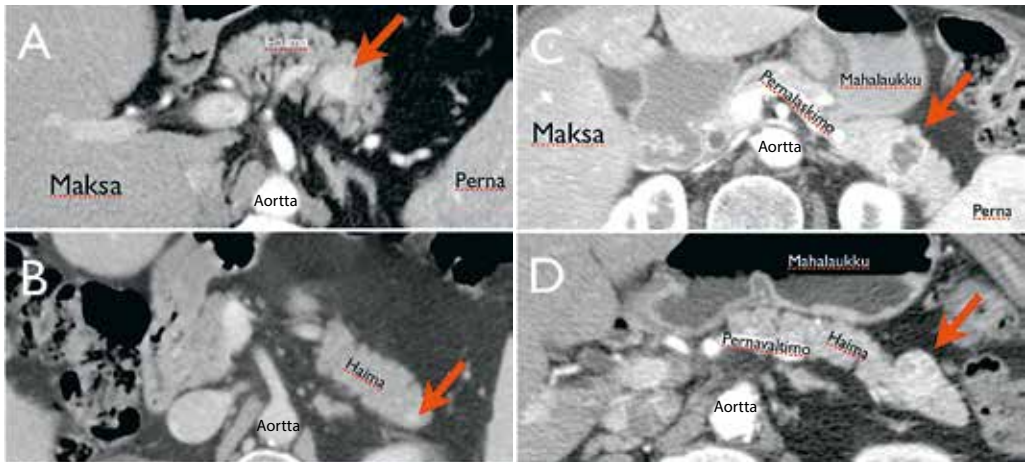
TAULUKKO 2. Vuoden 2017 WHO-luokittelu (10).

Luokka	Mitooseja per 10 HPF	Ki-67	Erilaistumisaste
G1 NET	< 2	< 3 %	Hyvin erilaistunut
G2 NET	2–20	3–20 %	Hyvin erilaistunut
G3 NET	> 20	> 20 %	Hyvin erilaistunut
G3 NEC Pienisoluinen tyyppi Suurisoluinen tyyppi	> 20	> 20 %	Huonosti erilaistunut
Neuroendokriininen–ei-neuro-endokriininen sekakasvain	–	–	–

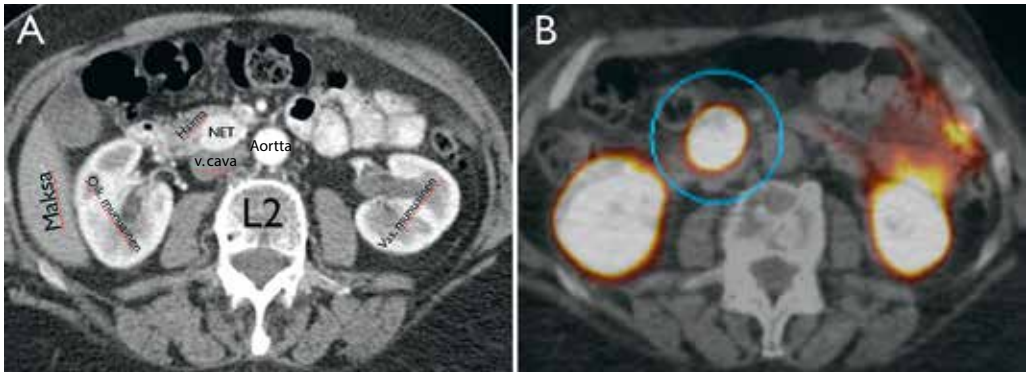
G =gradus; NET = neuroendokriininen kasvain; NEC = neuroendokriininen karsinooma; HPF = high power field, vahvan suurennoksen näkökenttä; Ki-67 = Ki-67-proliferaatioaste

Vatsan tietokonetomografia (TT) kolmivaiheisena (varhainen valtimo-, haimaparenkyymi- ja laskimovaihe) on ensilinjan jatkotutkimus haimakasvainten diagnostiikassa. Haiman NE-kasvaimet näkyvät TT:ssä useimmiten hypervaskulaarisina ja tarkkarajaisina. Haiman NE-kasvaimista 10 % on kystisiä, mutta tällöinkin niiden ympärys on yleensä hypervaskulaarinen. Myös munuaiskarsinooman etäpesäkkeet ja lisäperna ovat usein hypervaskulaarisia tarkkarajaisia pesäkkeitä, ja kystisistä muutoksista esimerkiksi musinoosi kystinen neoplasia (MCN) tai intraduktaalinen papillaarinen musinoosinen neoplasia (IPMN) sivutiehyessä voivat käyttäytyä kystisen NE-kasvaimen tavoin, mikä tulee huomioida erotusdiagnostiikassa (**KUVA 1**).

Erityisesti jos kasvainta ei aiota leikata, tulee NE-kasvaimen diagnoosi varmistaa. Aiemmin käytettiin somatostatiinireseptoreiden gammakuvausta, mutta ^{66}gallium-DOTANOC-positroniemissiotomografia-tietokonetomografia (^{66}Ga-DOTANOC-PET-TT) on paremman herkkyytensä (86–100 %) ja tarkkuutensa (79–100 %) ansiosta käytännössä syrjäyttänyt gammakuvauksen (**KUVA 2**) (12). Kasvaimen luokittelu vaatii histologisen biopsian, mikäli se on teknisesti mahdollinen. Jos vatsanpeitteiden läpi otettava biopsia ei ole mahdollinen, voidaan yrittää endoskooppista kaikukuvaus-



KUVA 1. Hypervaskulaaristen kasvainten erotusdiagnostiikka on välillä mahdotonta pelkän radiologisen kuvantamisen perusteella. Toisiaan muistuttavat radiologiset kuvat munuaiskarsinooman etäpesäkkeestä **(A)**, lisäpernasta **(B)**, kystisestä NE-kasvaimesta **(C)** ja tavallisesta NE-kasvaimesta **(D)**. Diagnoosit vahvistuivat, kun muutokset poistettiin ja tutkittiin histologisesti.



KUVA 2. Kasvaimen varmistaminen NE-kasvaimeksi. **A)** TT tai magneettikuva. **B)** ^{66}Ga-DOTANOC-PET-TT, jossa kasvain (ympyröity) ja munuaiset latautuvat voimakkaasti.

ohjattua näytteenottoa gastroskopiateitse mahalaukun läpi. Veren kasvainmerkkiaineiden kromograniini A:n ja haimapolypeptidin (PP) pitoisuudet on syytä tutkia. Kromograniini A on tärkeä merkkiaine NE-kasvainten diagnostiikan lisäksi niiden hoitovasteen ja etenemisen arvioinnissa. Se ei kuitenkaan ole spesifinen NE-kasvainmerkkiaine, sillä suurentuneita pitoisuuksia tavataan myös atrofisen gastriitin ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä sekä potilailla, jotka käyttävät protonipumpun estäjiä.

MEN 1 -oireyhtymän varhaisin ja yleisin ilmentymä on lisäkilpirauhasen liikatoiminta, joka voidaan sulkea pois tai todeta tutkimalla ionisoituneen kalsiumin ja lisäkilpirauhashormonin pitoisuudet. MEN 1 -oireyhtymässä haiman NE-kasvaimet ovat usein multippeleita. Haiman kasvaintaakan arviointi on tärkeää, ja siihen soveltuvat parhaiten haiman magneettikuvaus ja haiman endoskooppinen kaikukuvaus, jotka täydentävät toisiaan (2).

TAULUKKO 3. Haiman pienten toimimattomien NE-kasvainten seurantakriteerit (15,16). Kaikkien kriteerien tulee täyttyä.

Diagnoosi vahvistettu joko biopsialla tai ^{66}Ga-DOTANOC-PET-TT:llä
Läpimitta enintään 20 mm
Ei haima- tai sappitiehyen dilataatiota
Ei viitteitä paikallisesta invaasiosta tai imusolmuke-etäpesäkkeistä
Oireeton tai sattumalöydös
WHO-luokka G1 (jos tiedossa)

G = gradus

Hoito

Pieni, alle 2 cm:n kokoinen haiman NE-kasvain. Läpimitaltaan alle 2 cm:n kasvaimet ovat lähes aina sattumalöydöksiä. Ne eivät yleensä aiheuta oireita ja käyttäytyvät varsin indolentisti. Useissa kansainvälisissä suosituksissa on ehdotettu seurantalinjaa ja vain suurenevien kasvainten kirurgista poistoa (1,2). Toisaalta on huomattava, että osa suosituksista ehdottaa radikaalia kirurgiaa myös pienten kasvainten hoidoksi tai pitää rajana 1 cm:n läpimittaa (13,14). Seuranta toteutetaan TT:llä tai magneettikuvauksella. Ensimmäinen seurantakuvaus on syytä tehdä jo kolmen kuukauden päästä, minkä jälkeen väliä voidaan pidentää 6–12 kuukauden mittaiseksi. Seurantaa kannattaa jatkaa niin kauan kuin potilaan ajatellaan olevan kajoavien hoitojen piirissä. ENETS suosittaa leikkaushoitoa, jos 6–12 kuukauden seurannassa todetaan vähintään 0,5 cm:n kasvu (2).

Tuoreen meta-analyysin perusteella sattumalta todetuista kasvaimista 22 % kasvoi seurannassa ja vain 12 % poistoleikattiin (15). Ennen seurantalinjalle ryhtymistä tulee kuitenkin olla kohtalaisen varma kasvaimen indolentista luonteesta, ja tiettyjen kriteerien tuleekin täyttyä (TAULUKKO 3) (15,16). Toisaalta tulee myös huomioida, että haimakirurgiaan liittyy merkittävä komplikaatioriski ja leikkauskuolleisuus (TAULUKKO 4) (17).

NE-kasvainmuutosten yhteydessä potilaan muu haima on usein varsin normaali, minkä vuoksi näiden potilaiden riski saada komplikaa-

TAULUKKO 4. Haiman NE-kasvainten leikkausten komplikaatiot eri leikkaustyypeittäin 62 alkuperäisjulkaisusta (2 643 potilasta) tehdyn systemoidun katsauksen perusteella (17).

	Pankreato-duodenektomia	Distaalinen pankreatektomia	Mediaaninen pankreatektomia	Enukleaatio
Haimafisteli	14 %	14 %	58 %	45 %
Viivästynyt mahalaukun tyhjeneminen	18 %	5 %	16 %	5 %
Jälkiverenvuoto	7 %	1 %	4 %	6 %
Sairaalakuolleisuus	6 %	4 %	4 %	3 %

tio, kuten haimafisteli, on vielä suurempi kuin esimerkiksi duktaalisen adenokarsinooman yhteydessä. Potilaiden yleiskunto, oheissairaudet ja elinajan odote vaikuttavatkin päätöksen tekoon. Monisairaan vanhuksen leikkaukseen liittyvät riskit ovat suuret ja mahdollinen tuleva seuranta-aika verrattain lyhyt. Nuoren hyväkuntoisen potilaan edessä saattaa olla kymmenien vuosien seuranta, ja leikkaus on vähemmän riskialtis. Tuore ENETS:n suositus kehottaakin leikkaamaan nuoret hyväkuntoiset potilaat (18). Pieniä kasvaimia leikattaessa voidaan harkita tehtäväksi haimaa säästävä leikkaus. Enukleaatio on tällainen, ja siinä kasvain poistetaan tervekudoksen myötäisesti ”kuorimalla” tai hyvin pienellä tervekudosmarginaalilla niin, että säästetään muu haima ja haiman päätiehyt. Kasvaimet, jotka parhaiten soveltuvat enukleaatioon, ovat pieniä ja kaukana haiman päätiehyestä (**TAULUKKO 5**) (19,20).

Haiman hännässä sijaitseva kasvain on usein suoraviivaisinta poistaa tekemällä distaalinen haimaresektio. Toinen haimaa säästävä leikkaustapa on mediaaninen pankreatektomia, jossa poistetaan vain haiman runko. Haiman pään puoleinen katkaisupinta suljetaan ompelemalla tai suorasulkuinstrumentilla (stapler), ja jejunumin haara liitetään häntäosaan Roux-en-Y-tyyppisesti (**KUVA 3**).

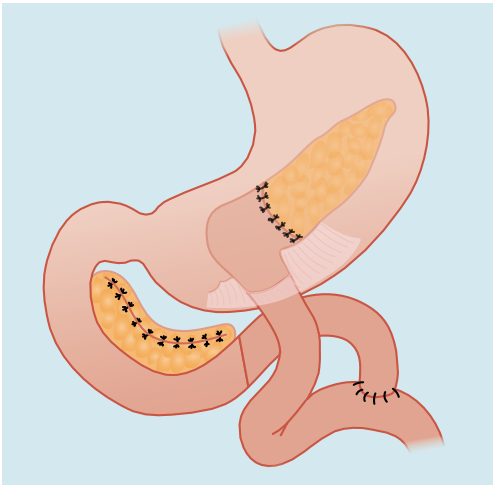
Haimaa säästävän leikkauksen hyöty on se, että siihen liittyy 8 % vähemmän haiman endokriinista vajaatoimintaa ja 17 % vähemmän eksokriinista vajaatoimintaa (21). Toisaalta haimaa säästäviin leikkauksiin liittyy enemmän haimanesteen vuotoa vatsaonteloon (haimafisteli), mutta useimmiten siitä aiheutuu vain vähän vakavia ongelmia (**TAULUKKO 4**) (17). Haimaa säästäviin leikkauksiin voidaan harkinnan mukaan liittää myös paikallinen lymfadenektomia, sillä noin 10 %:lla potilaista, joilla on pieni haiman NE-kasvain, on tautia myös imusolmukkeissa (22).

Yli 2 cm:n kokoinen haiman NE-kasvain. Paikallisten suurempien (läpimitta yli 2 cm tai kasvanut seurannassa) haiman NE-kasvainten hoitolinjan valitseminen on suoraviivaisempaa, sillä niitä suositellaan radikaalisti leikattavaksi WHO-luokasta riippumatta, mikäli se on teknisesti mahdollista (14,23,24) Jos kasvain on läpimitaltaan alle 4 cm:n kokoinen, voidaan harkita haimaa säästävää leikkausta, mutta usein läpimitaltaan 2–4 cm:n kokoiset kasvaimet eivät sovellu leikattaviksi haimaa säästävällä tekniikalla **TAULUKOSSA 5** esitettyjen seikkojen vuoksi. Vain jos potilas ei ole yleiskunnoltaan soveltuva tai ei itse halua leikkaushoitoon, voidaan harkita seurantaa tai onkologista hoitoa. MEN 1 -potilaiden haiman NE-kasvaimet pyritään ensisijaisesti leikkaamaan säästävästi, koska koko haiman poisto johtaa sekä glukagonin että insuliinin puutteeseen. Tällaisen leikkauksen jälkeen syntyvään insuliinihoitoiseen diabetekseen liittyy usein hypoglykemiaherkkyyttä. Haiman poisto aiheuttaa myös eksokriinisen vajaatoiminnan, mutta se on helpommin hallit-

TAULUKKO 5. NE-kasvaimen enukleaation indikaatiot (19,20).

Kasvain > 2 mm:n päässä haiman päätiehyestä
WHO-luokka G1 (jos tiedossa)
Kasvain < 2–4 cm:n kokoinen
Kasvain sijaitsee haiman rungon tai pään alueella

G = gradus



KUVA 3. Kaavakuva mediaanisesta pankreatektomiasta. Haiman runko on poistettu. Pohjukaissuoleen laskeva haiman pää on suljettu ompelein. Haiman häntä taas on liitetty laskemaan jejunumiin, joka on yhdistetty Roux-en-Y-tyyppisesti ruokaa kuljettavaan ohutsuoleen.

tavissa suun kautta otettavilla entsyymivalmisteilla. Totaalista pankreatektomiaa voidaan harkita, jos haimassa on useita, seurannassa kasvavia NE-kasvaimia tai jos kasvaimet infiltroivat haimaa laajasti ja kuratiivinen leikkaushoito on mahdollista.

Metastaattisena todetun haiman NE-kasvaimen kirurginen hoito on myös mahdollista. Emokasvaimen poiston hyödystä kokonaisennusteeseen ei ole satunnaistettuun tutkimukseen pohjautuvaa näyttöä, mutta emokasvaimen poisto voi mahdollistaa hoidon fokusoinnin maksaetäpesäkkeisiin, mikäli levinneisyyttä muualle ei ole. Gradus 3 NE-karsinoomien leikkaukseen ei tule ryhtyä, mutta gradus 3 NE-kasvainten leikkausta voidaan harkita, mikäli kaikki maksaetäpesäkkeet ovat radikaalisti poistettavissa (24). Maksakirurgian periaatteet pätevät myös NE-kasvainten etäpesäkkeiden poistoon: taudin tulee olla kuratiivisesti poistettavissa niin, että jäljelle jäävän maksan toiminnallinen tilavuus on riittävä (25). Maksakirurgiaa voidaan joskus harkita myös, vaikka tautia olisi maksan ulkopuolellakin, jos se on hoidettavissa muulla tavalla. Gradus 1–2 NE-kasvainten debulking-leikkausta voidaan harkita sillä edellytyksellä, että tautia ei ole muualla kuin maksassa ja että vähintään 90 % kasvainmassasta saadaan poistetuksi (23). Yleensä debulkingiin ryhdytään vasta, kun tauti aiheuttaa oireita tai etenee lääkehoidosta huolimatta (25). Myös termoablaatiota erikseen tai yhdessä leikkauksen kanssa, transarteriaalista (kemo)embolisaatiota, kudoksensisäistä lyhytetäisyyksistä sädehoitoa (brakyterapia) ja selektiivistä sisäistä sädehoitoa (SIRT) voidaan harkita maksaetäpesäkkeiden hoitoon tarkkaan valikoiduissa tapauksissa (23). Näiden hoitojen luonne on kuitenkin enemmän syövän etenemistä jarruttava kuin kuratiivinen.

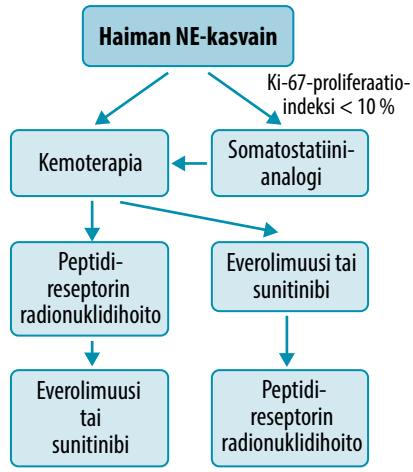
Lääkehoidon algoritmi esitetään KUVASSA 4. Yli 90 %:ssa NE-kasvaimista on somatostatiinireseptoreita, jotka voidaan todeta ^{66}Ga-DOTANOC-PET-TT:llä. Somatostatiinireseptori-analogihoitoa (oktreotidi ja lanreotidi) käytetään gradus 1–2 NE-kasvainten hoidossa toiminnallisten kasvainten aiheuttamien oireiden hillitsemiseksi ja kasvaimen kasvua hidastavan vaikutuksen vuoksi. Kasvua hidastava teho on osoitettu potilailla, joiden kasvaimen Ki-67-proliferaatioindeksi oli enintään 10 %, mutta sitä voidaan käyttää myös kasvaimiin, joiden Ki-67-proliferaatioindeksi on suurempi, kunhan vaste arvioidaan yksilöllisesti. Pitkävaikutteinen somatostatiinianalogi lanreotidi venytti edennyttä suolikanava- tai haimalähtöistä neuroendokriinista syöpää sairastavien potilaiden taudin etenemättömyysajan 33 kuukauteen, kun lumelääkittyjen tulos oli 18 kuukautta (26). Jos potilas on leikkaushoidon jälkeen kuvantamistutkimusten perusteella tauditon, somatostatiinianalogihoitoa ei aloiteta liitännäishoidoksi vaan potilas jää seurantaan. Haiman NE-kasvainten interferonihoidon tehoa ei ole osoitettu.

Neuroendokriinisen syövän etenemistä jarruttavaa solunsalpaajahoitoa streptotsotosiinin ja fluorourasiilin tai temotsolomidin ja kapesitabiinin yhdistelmiä käytetään, jos potilaan tauti etenee somatostatiinianalogihoidosta huolimatta, jos kasvaintaakka on suuri tai jos Ki-67-proliferaatioindeksi on alle 20 %. Temotsolomidin ja kapesitabiinin yhdistelmä soveltuu myös potilaille, joiden Ki-67-proliferaatioindeksi on yli 20 %. Streptotsotosiinin ja fluorourasiilin yhdistelmä on osin menettämässä asemaansa etenkin haittavaikutustensa

vuoksi. Sen tilalle on nousemassa kapesitabiinin ja temotsolomidin yhdistelmä, mutta suora kolmannen vaiheen tutkimuksessa tehty näiden hoitojen välinen vertailu puuttuu (3). ^{66}Ga-DOTANOC-PET-TT:n kertymäintensiteetin pohjalta voidaan harkita ^{177}lutetium-oktreotaattihoitoa etäpesäkkeiden tai paikallisesti edenneen taudin yhteydessä (27). Tärkeimmät indikaatiot ovat levinnyt, inoperaabeli ja etenevä tauti sekä kasvaimen ^{66}Ga-DOTANOC-PET-TT-positiivisuus. ^{177}lutetium-oktreotaattihoito edellyttää riittävän hyvää luuytimen, maksan ja munuaisten toimintaa (1). Hoito tehoaa paremmin gradus 1–2 kuin gradus 3 tauteihin.

Everolimuusia ja sunitinibia voidaan käyttää edenneen, gradus 1–2 taudin hoidossa erityisesti solunsalpaajahoidon jälkeen: molempien lääkkeiden osalta taudin etenemättömyysaika oli kolmannen vaiheen tutkimuksessa yksitoista kuukautta, kun lumelääkityillä eteneminen todettiin keskimäärin viiden kuukauden kuluttua (3). Takautuvien tutkimusten perusteella tavanomaisen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon teho on heikompi, kun hoidetaan gradus 3 NE-kasvaimia, joiden Ki-67-proliferaatioindeksi on alle 55 %. Kapesitabiinin ja temotsolomidin yhdistelmä näyttää tehoavan paremmin näiden potilaiden tauteihin. Gradus 3 NE-karsinoomien karboplatiinipohjainen hoito oli yhtä tehokasta kuin niiden sisplatiinipohjainen hoito.

Maksansiirto voi tulla kyseeseen hyvin valikoiduissa tapauksissa. Yleisesti siirtoa voidaan harkita, jos potilaan katsotaan todella hyötyvän siitä oireiden väistyttyä. Lisäksi taudin tulisi olla rajoittunut maksaan mielellään niin, että seuranta-aika on ollut riittävän pitkä, esimerkiksi vuosi maksanulkoisten kasvaimien poiston jälkeen. Kasvaimen Ki-67-proliferaatioindeksin tulee myös olla alle 10 % (gradus 1–2). Lisäksi siirtoa ei tule tehdä liian iäkkäille. Kaikki muut hoidot tulee myös olla kokeiltu ja todettu hyödyttömiksi. Lisäksi potilaan tulee olla muuten yleiskunnoltaan ja liitännäissairauksiensa osalta soveltuva maksansiirtoon. Suomessa on tehty kaikkiaan neljä maksansiirtoa levinneen NE-kasvaimen vuoksi, joskaan nämä kasvaimet eivät olleet haimaperäisiä.



KUVA 4. Lääkehoito.

Ennuste

Tärkeimmät ennusteeseen vaikuttavat tekijät ovat kasvaimen levinneisyys ja WHO-luokka. Pienten (≤ 2 cm:n läpimittaisten) paikallisten gradus 1–2 kasvainten ennuste on erinomainen, sillä viisi vuotta leikkauksen jälkeen 94 % potilaista on taudittomia (28). Hyksin takautuvasta pilottiaineistosta löytyi kuusi potilasta, joiden pientä toimimatonta sporadista kasvainta oli jääty seuraamaan. Yhden potilaan kasvain oli kasvanut 1 mm:n, muiden kasvaimet pysyivät muuttumattomina seuranta-aikana, jonka mediaani oli 58 kuukautta (julkaisematon havainto). Gradus 1 kasvainten ennuste on yleensä erittäin hyvä, ja potilaat saattavat elää levinneenkin taudin kanssa useita vuosia.

Hyksin aineistossa taudittoman ajan mediaani haiman NE-kasvaimen leikkauksen jälkeen oli gradus 2 kasvainten osalta 25 kuukautta (vaihteluväli 2–49 kk) ja gradus 3 kasvainten (NE-kasvain tai NE-karsinooma) osalta 7 kuukautta (1–13 kk) (29). Gradus 1–2 levinneenkin NE-kasvaimen yhteydessä elinajan odote on yleensä useita vuosia, mutta tarkkojen ennusteiden arvioiminen on vaikeaa muuttuvien luokittelujen ja uusien hoitojen vuoksi. Etenevissä tutkimuksissa graduksen 1–2 metastaattisen NE-kasvaimen yhteydessä potilaiden kokonaiselinaika on ollut hyvinkin vaihteleva, 20–83 kk (30–32).

Ydinasiat

- Haiman neuroendokriinisia kasvaimia löydetään yhä enemmän sattumalöydöksinä muiden syiden vuoksi tehtyjen kuvantamisten yhteydessä.
- Pieniä kasvaimia on mahdollista myös seurata, mutta erityisten kriteerien tulee täyttyä ja harkinta tehdään yksilöllisesti.
- TNM- ja histologinen WHO-luokittelu ovat muuttuneet vuonna 2017.
- Kasvaimen poistava leikkaus on ainoa kuratiivinen hoitomuoto.
- Uudet hoitomuodot mahdollistavat pitkän eliniän usein myös, kun tauti on levinnyt.

Gradus 3 kasvainten ennusteeseen vaikuttavat patologin määrittämä morfologinen erilaistuminen ja Ki-67-proliferaatioindeksi: gradus 3 NE-kasvainten ennuste on selkeästi parempi kuin proliferaatioindeksiltään vastaavien gradus 3 NE-karsinoomien (33,34). Metastasoituneen taudin tärkeimpiä ennustekijöitä ovat kasvaimen kasvunopeus, Ki-67-proliferaatioindeksi ja maksan kasvainmassa (35).

Takautuvassa suolikanava- ja haimalähtöisten NE-kasvainten aineistossa gradus 3 NE-kasvainten, joiden Ki-67-proliferaatioindeksi oli alle 55 %, yhteydessä kokonaiselinaika oli 44 kk. Jos Ki-67-proliferaatioindeksi oli gradus 3 NE-karsinoomien yhteydessä alle 55 %, kokonaiselinaika oli 24 kk, ja kun indeksi oli vähintään 55 %, vain 5 kk (33).

Lopuksi

Haiman toimimattoman NE-kasvaimen hoitoratkaisuihin vaikuttavat kasvaimen koko, levinneisyys ja WHO-luokka sekä potilaan yleiskunto ja oheissairaudet. Optimaalisin lähestymistapa ei pienten kasvainten osalta ole vielä tiedossa. WHO-luokitus ei ole aukoton eikä usein tehtävissäkään ennen leikkausta, jos histologista näytettä ei saada tai tarvita. Toisaalta jopa hyvin erilaistuneet kasvaimet voivat lähettää etäpesäkkeitä. Jos syöpä on edennyt, histologinen näyte on tärkeä potilaan hoitomahdollisuuksien kartoittamiseksi. Molekyylibiologiset luokittelut tai WHO-luokkaa vastaavat kuvantamistutkimukset saattavat tulevaisuudessa tarkentaa haiman toimimattomien NE-kasvainten diagnostiikkaa ja siten mahdollistaa yksilöidymmän hoidon. NE-kasvainmuutosten hoidon arviointi on vaativaa, ja moniammatillinen lähestymistapa (endokrinologi, onkologi, kirurgi, radiologi, patologi) on välttämätön. ■

VILLE SALLINEN, dosentti, erikoislääkäri
Vatsaelinkirurgia, Elinsiirto- ja maksakirurgia, Vatsakeskus, HYKS ja Helsingin yliopisto

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, dosentti, osastonylilääkäri
Endokrinologia, Vatsakeskus, HYKS ja Helsingin yliopisto

LIISA LUUKKONEN, LL, erikoistuva lääkäri
JUKKA SIRÉN, LKT, hallinnollinen ylilääkäri
Vatsaelinkirurgia, Vatsakeskus, HYKS ja Helsingin yliopisto

ARNO NORDIN, LT, erikoislääkäri
Elinsiirto- ja maksakirurgia, Vatsakeskus, HYKS ja Helsingin yliopisto

JOHANNA AROLA, dosentti, osastonylilääkäri
Patologian linja, HUSLAB ja Helsingin yliopisto

MAIJA TARKKANEN, dosentti, linjajohtaja
Syöpäkeskus, HYKS ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET
Ville Sallinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Vantaan kaupunki, Suomen Gastroenterologiayhdistys ry, Novartis), korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Astellas)
Camilla Schalin-Jäntti: Apuraha (Novartis, Pfizer, Ipsen), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Pfizer, Ipsen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Alexion, Ipsen)
Liisa Luukkonen: Ei sidonnaisuuksia
Jukka Sirén: Ei sidonnaisuuksia
Arno Nordin: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (RAS-symposiumi, AMGEN, Tillots Pharma AB, Vifor Pharma Nordiska AB), korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Olympus, Abbvie)
Johanna Arola: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, IPSEN)
Maija Tarkkanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Mediuutiset, Ipsen, Teva), korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Teva, MSD), osakkuus (Tale Verum Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. Janson ET, Sorbye H, Welin S, ym. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Acta Oncol 2014; 53:1284–97.
2. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, ym. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 2016;103:153–71.
3. Pavel M, O'Toole D, Costa F, ym. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. Neuroendocrinology 2016;103:172–85.
4. Hallet J, Law CHL, Cukier M, ym. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. Cancer 2014;121:589–97.
5. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, ym. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. Cancer 2008;113(Suppl 7):1807–43.
6. Ito T, Igarashi H, Uehara H, ym. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. Medicine (Baltimore) 2013;92:135–81.
7. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, ym. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. Mod Pathol 2010;23:824–33.
8. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, ym. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 2006; 449:395–401.
9. Rindi G, Falconi M, Klersy C, ym. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. J Natl Cancer Inst 2012; 104:764–77.
10. Loyd R, Osamura RY, Klöppel G, ym, toim. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO/IARC Classification of Tumours. 4. painos. Geneve: World Health Organization 2017.
11. Yang M, Zeng L, Zhang Y, ym. TNM staging of pancreatic neuroendocrine tumors: an observational analysis and comparison by both AJCC and ENETS systems from 1 single institution. Medicine (Baltimore) 2015;94:e660.
12. Kartalis N, Mucelli RMP, Sundin A. Recent developments in imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. Ann Gastroenterol 2015;28:193–202.
13. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, ym. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23(Suppl 7):vii124–30.
14. NCCN Guidelines. Neuroendocrine Tumors. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). www.nccn.org/.
15. Sallinen V, Le Large TYS, Galeev S, ym. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford) 2017; 19:310–20.
16. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, ym. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4784–9.
17. Jilesen APJ, Eijck CHJ, Hof KHI, ym. Postoperative complications, in-hospital mortality and 5-year survival after surgical resection for patients with a pancreatic neuroendocrine tumor: a systematic review. World J Surg 2016;40:729–48.
18. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, ym. ENETS Consensus Guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. Neuroendocrinology 2017;105:255–65.
19. Faitot F, Gaujoux S, Barbier L, ym. Reappraisal of pancreatic enucleations: a single-center experience of 126 procedures. Surgery 2015;158:201–10.
20. Brient C, Regenet N, Sulpice L, ym. Risk factors for postoperative pancreatic fistulization subsequent to enucleation. J Gastrointest Surg 2012;16:1883–7.
21. Hüttner FJ, Koessler-Ebs J, Hackert T, ym. Meta-analysis of surgical outcome after enucleation versus standard resection for pancreatic neoplasms. Br J Surg 2015;102:1026–36.
22. Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, ym. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). Ann Surg 2014;259:197–203.
23. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, ym. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. Neuroendocrinology 2012;95:120–34.
24. Crippa S, Partelli S, Belfiori G, ym. Management of neuroendocrine carcinomas of the pancreas (WHO G3): A tailored approach between proliferation and morphology. World J Gastroenterol 2016; 22:9944–53.
25. Haugvik SP, Janson ET, Österlund P, ym. Surgical treatment as a principle for patients with high-grade pancreatic neuroendocrine carcinoma: a nordic multicenter comparative study. Ann Surg Oncol 2016;23:1721–8.
26. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, ym. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2014;371:224–33.
27. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors. Hematol Oncol Clin North Am 2016; 30:179–91.
28. Sallinen VJ, Le Large TTY, Tieftrunk E, ym. Prognosis of sporadic resected small (≤2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a multi-institutional study. HPB (Oxford) 2017. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.08.034.
29. Sallinen V, Haglund C, Seppänen H. Outcomes of resected nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: Do size and symptoms matter? Surgery 2015; 158:1556–63.
30. Kotteas EA, Syrigos KN, Saif MW. Profile of capecitabine/temozolomide combination in the treatment of well-differentiated neuroendocrine tumors. Onco Targets Ther 2016;9:699–704.
31. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, ym. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 Study. J Clin Oncol 2016; 34:3906–13.
32. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, ym. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. Ann Oncol 2017; 28:339–43.
33. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, ym. The clinicopathologic heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. Neuroendocrinology 2017;104:85–93.
34. 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.
35. Foulfoin M, Graillot E, Adham M, ym. Treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: relevance of ENETS 2016 guidelines. Endocr Relat Cancer 2017;24:71–81.

SUMMARY

Non-functional pancreatic neuroendocrine tumors – national guidelines

Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PNET) are being increasingly diagnosed owing to the more frequent use of modern imaging technologies. Behavior of NF-PNETs varies from indolent tumors to extremely aggressive carcinomas. Recent WHO classification (2017) captures this variability by dividing NETs into three grades and further classifies the most aggressive and poorly differentiated tumors as neuroendocrine carcinomas (NEC). Small, grade 1 NF-PNETs are candidates for surveillance, but surgical resection is necessary for curative treatment. Resections carry a high risk of complications, highlighting the importance of patient selection. Curative treatment is possible in local disease, and life expectancy for patients with disseminated disease has increased due to novel treatment options. Prognosis in patients with grade 1-2 NF-PNETs is excellent and many are alive for decades after diagnosis.