

Etäpesäkkeistä emotuumorin etsintään

Yksi pahanlaatuisten kasvainten ominainen piirre on metastasointi, ja siksi niiden ensimmäinen ilmenemisoire voi joskus olla etäpesäke. Metastasointi ilmenee patologisesti yleisimmin suurentuneena imusolmukkeena, mutta myös etäpesäkkeiden aiheuttamat muut oireet, kuten patologiset luunmurtumat, voivat olla ensimmäisenä merkinä taudista. Primaarikasvainta etsittäessä on otettava huomioon etäpesäkkeen paikka ja potilaan kliiniset tiedot. Kuvantamistutkimukset ja etäpesäkkeestä otettu biopsia mahdollisine lisätutkimuksineen johtaa diagnoosiin yli 90 % tapauksista. Nykyään noin 3–5 % metastasoituneista kasvaimista jää vielä alkuperältään selvittämättä.

Pahanlaatuiset kasvaimet voivat metastasoida imu- ja veriteitse muihin kudoksiin. Paikasta riippuen ne voivat myös infiltroitua ruumiinonteloihin sekä muihin ympäröiviin kudoksiin. Imusolmukkeet ovat yleisin metastasointipaikka. Ruumiinavauslöydösten perusteella kaikista metastaaseista noin 20 % esiintyy paikallisissa imusolmukkeissa ja noin 13 % muissa imusolmukkeissa (diSibio ja French 2008). Etäpesäkkeitä tavataan myös muissa kudoksissa (diSibio ja French 2008). Suuressa ruumiinavausaineistossa, johon kuului 3800 tapausta, yleisimmät metastaasipaikat olivat maksa (11 %), keuhkot (10 %), luusto (7 %) ja lisämunuaiset (5 %) (diSibio ja French 2008). Yleisin kasvaintyyppi aineistossa oli rintasyöpä (23 % kaikista tapauksista), ja se metastasoi yleisimmin imusolmukkeisiin ja keuhkoihin. Eturauhassyöpä, joka on yleisin

miesten syöpämuoto, metastasoi 11 %:ssa tapauksista, ja yleisimmät kohteet olivat imusolmukkeet, luusto, etäiset imusolmukkeet, keuhkot ja maksa (diSibio ja French 2008).

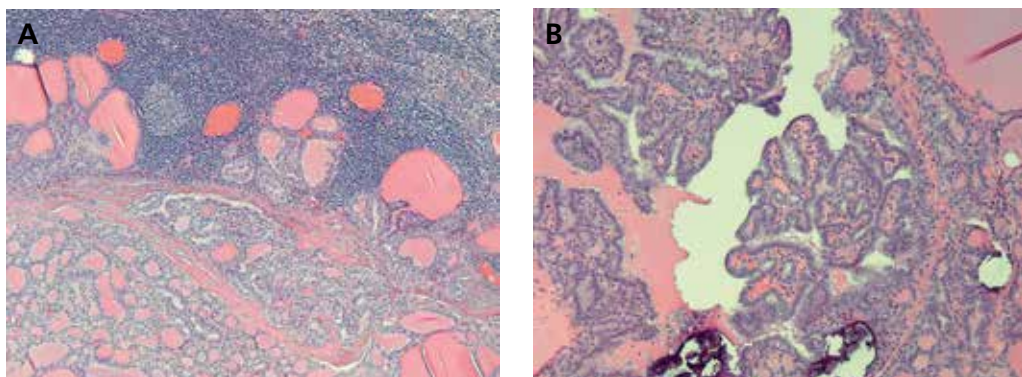
Etäpesäkkeiden tunnistaminen valomikroskopian avulla

Vähän alle kolmannes levinneistä pahanlaatuisista tuumoreista ilmentyy primaaristi etäpesäkkeiden kautta (Stella ym. 2012). Suurin osa näistä on karsinomia, joista adenokarsinoomat muodostavat suurimman ryhmän (Stella 2012). Primaarituumorin voi tunnistaa valomikroskooppilla, esimerkiksi kilpirauhasen papillaarisen karsinooman metastaasin (KUVA 1). Myös rintarauhasen duktaalisen tai lobulaarisen karsinooman etäpesäke on usein helppo tunnistaa ilman jatkotutkimuksia. Karsinoomat on myös monesti helppo erottaa muuntyyppisistä kasvaimista kuten melanoomista, lymfoomista tai sarkoomista. Esimerkiksi melanoomissa tyypillisen morfologian lisäksi soluissa on usein melaniinipigmenttiä, jota muissa kasvaimissa ei esiinny. Ongelman muodostavat kasvaimet, jotka ovat niin huonosti erilaistuneita, että ne eivät ilmennä lähtökudokseen viittaavaa morfologiaa. Tällöin diagnostiikan apuna joudutaan käyttämään jatkotutkimuksia, pääasiassa lähinnä immunohistokemiaa.

Immunohistokemia

Immunohistokemiallisessa tutkimuksessa kasvainkudoksesta pyritään löytämään proteiineja, jotka esiintyvät lähtökudoksessa ja ilmentävät siitä lähtevää erilaistumista. Tä-

1097



KUVA 1. A) Kaulan alueen suurentuneesta imusolmukkeesta otettu biopsia, jossa nähdään syöpäsolukkoa. Sen voidaan helposti tunnistaa olevan lähtöisin kilpirauhaskudoksesta. **B)** Jatkokutkimuksissa kilpirauhasessa todettiin papillaarinen kilpirauhaskarsinoma. Kasvaimelle ovat tyypillisiä papillaariset rakenteet, maitolasitumat, tumainklusiot sekä kalkkikappalet.

mäntyyppisessä lähtötilanteessa on ensin pyrittävä selvittämään, onko kyseessä huonosti erilaistunut karsinoma, lymfooma, melanooma, sarkooma vai itusoluluumori. Tämän selvittämiseksi tarvitaan usein vain pieni joukko immunohistokemiallisia kasvainmarkkereita (**TAULUKKO 1**). Karsinomat ilmentävät yleisesti sytokeratiinia (**KUVA 2**), melanooma S100-proteiinia ja lymfoomat CD45-proteiinia (CD = cluster of differentiation). Näiden puuttuessa saattaa sarkooma tai itusoluluumori tulla kyseeseen. Mesenkymaalisen erilaistumisen merkinä käytetään monesti vimentiniä, mutta sitä esiintyy yleisesti muissa kasvaimissa kuten karsinoomissa tai lymfoomissa. Pehmytkudoskasvaintyyppisiä on kuitenkin runsaasti, ja osalle niistä on olemassa

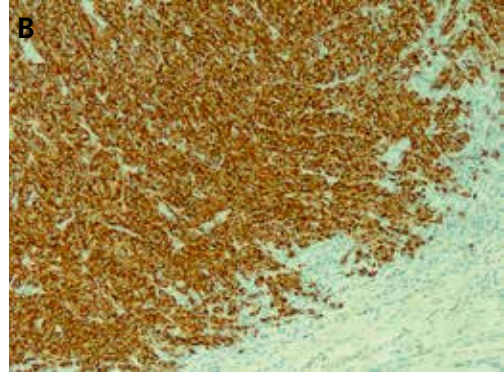
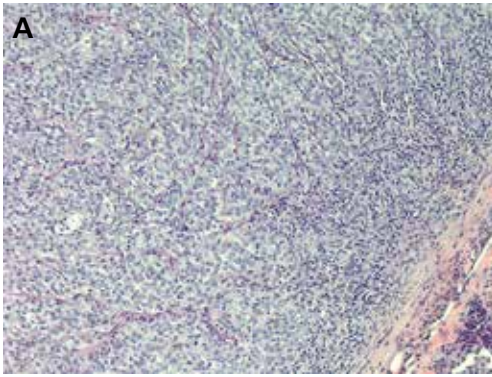
spesifisiä merkkiaineita, esimerkkinä desmiini lihasperäisille kasvaimille. Samoin itusolukasvainten suhteen voidaan käyttää markkereina alfafetoproteiinia (AFP), plasentaalista alkaliinifosfataasia (PLAP), OCT4:ää ja CD30:tä erottelamaan eri ryhmiä toisistaan (Stella ym. 2012, Pavlidis ja Pentheroudakis 2012).

Jos sytokeratiiniväryksen perusteella on metastoittista kasvainta päädytty pitämään karsinoomana, voidaan diagnostiikassa käyttää sytokeratiinimolekyylien alatyyppejä. Sytokeratiineja tunnetaan 20 erilaista, ja ne jakautuvat raskaampiin (1–6) ja kevyempiin (7–20) luokkiin. Kevyemmät sytokeratiinit ilmentyvät usein rauhasepiteelissä ja raskaimmat levyepiteelissä (Bhargava ja Dabbs 2010). Siten sytokeratiini 5 (CK5) esiintyy levyepi-

TAULUKKO 1. Eräitä yleisesti käytettyjä diagnostisia immunohistokemiallisia merkkiproteiineja.

	Solulinjaspesifisyys	Pääasialliset kasvaintyyppit
Sytokeratiinit	Pääosin epiteelialinen solukko	Karsinomat, jotkin sarkoomat
Vimentiini	Mesenkymaalinen	Sarkoomat, lymfoomat, jotkin karsinomat
GFAP	Pääosin gliaalinen solukko	Glioomat, MPNST, jotkin rustomaiset kasvaimet
Desmiini	Lihasperäinen	Rhabdomyosarkoomat, leiomyosarkoomat
CD31	Endoteeliperäinen	Verisuonikasvaimet
S100	Neuraalinen, melanosyyttinen, rusto, rasvasolukko	MPNST, melanoomat, jotkin karsinomat, rasva- ja rustotuumorit
CD45	Yleinen lymfaattinen	Lymfoomat
CD3	T-lymfosyytti	T-soluperäiset lymfoomat
CD20	B-lymfosyytti	B-soluperäiset lymfoomat

GFAP = glial fibrillary acidic protein, MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumor; CD = cluster of differentiation



KUVA 2. A) Kaulan alueelta poistettu suurentunut imusolmuke, jossa todetaan huonosti erilaistunutta kasvainsolukkoa. **B)** Immunohistokemiallisessa tutkimuksessa kasvainsolut ilmentävät sytokeratiinia ja paljastavat kasvaimen olevan epitelialaista alkuperää.

teelikarsinoomissa, kun taas sytokeratiini 7 ja 20 esiintyvät rauhasepiteeliperäisissä kasvaimissa. Kahta viimeksi mainittua voidaan käyttää myös erittelemään eri elimistä peräisin olevia adenokarsinomia (TAULUKKO 2). Maksa-, eturauhas- ja munuaisadenokarsinoomat ovat kummankin suhteen yleensä negatiivisia (CK20-/CK7-). Ruoansulatuskanavan, kuten paksusuolen karsinoomat ovat CK20-positiivisia ja CK7-negatiivisia, haiman ja virtsarakon karsinoomat CK7- ja CK20-positiivisia. Rintarauhasen ja endometriumin karsinooma, sekä keuhkon ei-pienisolainen adenokarsinooma ovat CK7-positiivisia, mutta CK20-negatiivisia (Pavlidis ja Pentheroudakis 2012).

Eri kasvaintyypeille on myös muita merkkiaineita. Keuhkoista peräisin olevat pieni-

soluiset karsinoomat sekä adenokarsinoomat ilmentävät TTF-1:tä (thyroid transcription factor 1), jota nimensä mukaisesti esiintyy myös kilpirauhasen kasvaimissa. Kilpirauhas-kasvaimet ilmentävät myös tyroglobuliinia, mikä auttaa niiden tunnistamisessa pääosin pään ja kaulan alueen metastaaseissa (Stella ym. 2012, Pavlidis ja Pentheroudakis 2012).

Muut tutkimukset

On ilmeistä, että primaarikasvaimen tunnistamiseen vaikuttaa jo ensivaiheessa potilaan kliininen kuva sekä muun muassa se, millä alueella etäpesäke sijaitsee, potilaan ikä ja niin edelleen. Myös kliininen tutkimus saattaa ratkaista asian jo primaarivaiheessa. Jos esimer-

TAULUKKO 2. Neljän immunohistokemiallisen merkkiproteiinin esiintyminen mahalaukun, keuhkon, rintarauhasen, paksusuolen ja haiman adenokarsinoomissa.

	TTF1	CDX2	CK20	CK7
Mahalaukku	-	++	++	+
Keuhko	++	-	+	++
Rinta	-	-	-	++
Paksusuoli	-	++	++	-
Haima	-	+	++	++

0–5 % = -, 5–50 % = +, 50–100 % = ++ kasvaintapauksista

TTF1 = thyroid transcription factor 1, CDX2 = caudal type homeobox 2, CK20 = sytokeratiini 20, CK7 = sytokeratiini 7

YDINASIAT

- ▶ Joskus pahanlaatuisen kasvaimen ensioire voi olla etäpesäke.
- ▶ Alkuperää selvittäessä on huomioitava kliiniset tiedot sekä etäpesäkkeen paikka, joka imusolmukemetastaasin kyseessä ollen saattaa antaa viitteitä primaarituumorin sijainnista.
- ▶ Kuvantamistutkimukset, kliiniset lisätutkimukset sekä patologin suorittama patologisanatominen diagnoosi siihen liittyvine mahdollisine lisätutkimuksineen johtaa yli 90 %:ssa primaarikasvaimen diagnoosiin.

kiksi iäkkäällä miespotilaalla on luusto- tai keuhkometastaaseja, on ensi sijassa epäiltävä eturauhassyövän etäpesäkettä, jolloin jo tu-seerauksella päästään alustavaan diagnoosiin. Kainaloalueella sijaitsevat etäpesäkkeet naispotilaalla viittaavat taas rintasyöpään. Jos etäpesäkkeitä on kaulan alueella, tulee ensisijaisesti ajatella alueella olevia kudusrakenteita kuten kilpirauhasta, nielun aluetta tai myös keuhkoa.

Lapsilla ja nuorilla koko kasvainspektri on erilainen kuin iäkkäämmillä. Lapsilla on taipumus saada sarkoomia tai hematogeenisia syöpiä, kun taas aikuisiällä karsinomat ovat selvästi yleisempiä (Downing ym. 2012). Etäpesäkkeiden primaarilokalisaaion etsintään voidaan myös käyttää seerumimarkkereita, kuten prostataspesifistä antigeenia (PSA), jonka pitoisuuden suureneminen kielii eturauhassyövästä tai CA-125:tä, jonka suurenemisen taustalla voi olla munasarjakarsinoma (Hudler 2010). Myös kuvantamistutkimukset ovat tärkeitä. Primaarituumorin etsintään voidaan käyttää tietokonetomografiaa, magneetti- tai natiiviröntgenkuvausta. ¹⁸F-fluorideoksiglukooosi-PET-menetelmä yhdistettynä vartalon TT:hen tunnistaa 33–55 % primaarilokalisaaioista, ja sitä suositellaankin ensisijaiseksi kaikukuvauksen tai pelkän vartalo-TT:n sijaan, kun kyseessä on epäselväksi jäänyt primaarituumori (Taylor ym. 2012).

Molekyylibiologiset tutkimukset

Tiedon ja menetelmien karttuessa on erityisesti molekyylibiologisista tutkimuksista apua epäselväksi jääneen primaarikasvaimen etsintään. Tällainen tutkimus lähtee oletuksesta, että etäpesäkkeinen kasvain ilmentää samantyyppistä geneettistä spektriä kuin primaarituumori ja analysoimalla lukuisia geenejä päästäisiin selvilleen siitä, mikä on metastaattisen kasvaimen alkuperä. Micro array -tutkimuksilla pystytään etäpesäkkeiden lähtökohta tunnistamaan noin 80–90-prosenttisesti geenikuvan perusteella (Natoli ym. 2011). Tilanne on hieman monimutkaisempi, silloin kun histologisilla tai radiologisilla tutkimuksilla tuumorin alkuperä on jäänyt epäselväksi. Kymmenen avaingeenin paketilla (Veridex, La Jolla, CA) päästiin 61 %:ssa diagnoosiin, kun avaingeenit sisälsivät keuhko-, rinta-, paksusuoli-, munasarja-, haima- ja eturauhaskarsinomaspesifisiä geenejä. Kun analyseissä käytettiin 92 geenin patteria, päästiin diagnoosiin 68-prosenttisesti, ja 1 558 geenin patterilla osuvuus oli 76 % (Natoli ym. 2011). Käänteistranskriptaasi-polymeraasiketjureaktiopohjaisten (RT-PCR) analyysien lisäksi voidaan käyttää mikro-RNA (miRNA) -pohjaisia tutkimuksia. Mikro-RNA:t ovat keskimäärin 22 emäksen kokoisia RNA-juosteita, jotka pystyvät estämään mRNA:n translaatiota kiinnittymällä mRNA:n 3UTR-päähän aiheuttaen sen hajoamisen. On havaittu, että jokaisella kudoksella on sille ominainen miRNA-spektri, ja tämän perusteella pystytään erityyppisiä miRNA:ita analysoimalla määrittämään etäpesäkkeiden lähtökohta. Esimerkiksi 48 miRNA:n patterilla on päästy 90 %:n tarkkuuteen primaarituumorien lokalisaatioissa (Natoli ym. 2011). Kaiken kaikkiaan molekyylibiologiset tutkimukset hakevat kuitenkin vielä paikkaansa rutiinikäyttöön soveltuvina menetelminä.

Epäselväksi jäänyt primaarituumori

Kirjallisuuden mukaan pahanlaatuisen kasvaimen primaarilokalisaaio jää epäselväksi noin

3–5 %:ssa tapauksista (Stella 2012, Pavlidis ja Pentheroudakis 2012). Elinaikana epäselviksi jääneiden kasvainten primaarilokalisatiot ovat yleisyysjärjestyksessä haima, keuhkot, maksa ja munuaiset (Le Chevalier ym. 1988, Stella ym. 2012). Yleensä kasvaimet ovat karsinomia, ja 60 % on tyypiltään adenokarsinomia, 5 % levyepiteelikarsinomia ja 35 % huonosti erilaistuneita karsinomia (Pavlidis ja Pentheroudakis 2012). Syöpägeneisistä *c-myc*, *RAS* tai *HER-2*-proto-onkogeneenien ekspressiota tavataan noin kolmasosassa tapauksista. *EGFR*-, *c-Met*-, *c-kit*- tai *PDGF*-muutoksia tavataan noin 15 % ja *p53*-mutaatioita noin 25–40 %:ssa tapauksista (Pavlidis ja Pentheroudakis 2012). Syöpägeneillä ei kuitenkaan voida varmasti selvittää kasvaimen primaarilähtökohtaa, eikä siten esimerkiksi *p53*-tuumorisuppressorigeenin mutaatioiden esiintyminen selvästi poikkeaa primaarilähtökohdaltaan tunnetuista kasvaimista (Pavlidis ja Pentheroudakis 2012). Suurimmassa osassa primaarilokalisatiion suhteen epäselväksi jääneissä kasvaimissa prognoosi on huono ja mediaanielinikä on vain 6–7 kuukautta.

Lopuksi

Hoidon kohdentamisen kannalta on tärkeää tunnistaa kasvainmetastaasin lähtökohta. Suurin osa kasvainten etäpesäkkeiden primaarilokalisatioista selviää kliinisten tutkimuksien, kuvantamistutkimusten sekä patologin suorittaman kudosopillisen tutkimuksen avulla. Immunohistokemiaan perustuvat kasvainsolujen erilaistumisperusteiden tunnistus auttaa

huonommin erilaistuneiden etäpesäkkeiden karakterisoinnissa. Menetelmien kehittymisen myötä epäselviksi jääneiden syöpäkasvainten osuus tulee edelleen vähentymään. ■

YLERMI SOINI, professori

Kliininen patologia ja oikeuslääketiede
Itä-Suomen yliopiston kliininen laitos ja
KYS:n kliinisen patologian yksikkö
kuvantamiskeskus

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Bhargava R, Dabbs J. Immunohistochemistry of metastatic carcinomas of unknown primary. Kirjassa: Dabbs DJ, toim. Diagnostic immunohistochemistry. Theranostic and genomic applications. Philadelphia: Saunders Elsevier, s. 206–55, 2010.
- diSibio G, French SW. Metastatic patterns of cancer. Arch Pathol Lab Med 2008;132:931–9.
- Downing JR, Wilson RK, Zhang J, ym. The Pediatric Cancer Genome Project. Nat Genet 2012;44:619–22.
- Hudler P, Gorsic M, Komel R. Proteomic strategies and challenges in tumor metastasis research. Clin Exp Metastasis 2010;27:44–151.
- Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, ym. Early metastatic cancer of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. J Transl Med 2012;10:12.
- Taylor MB, Bromham NR, Arnold SE. Carcinoma of unknown primary: key radiological issues from the recent National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. Br J Radiol 2012;85:661–71.

Summary

From metastases to the search of primary tumor

A metastasis may be the first sign of a malignant tumor. Most commonly this is a pathologically enlarged lymph node, but other symptoms caused by metastases such as pathologic bone fractures may also produce the first symptom of the disease. When searching for the primary tumor, the site of the metastasis and the patient's clinical data must be taken into consideration. Along with possible additional investigations, imaging studies and a biopsy taken from the metastasis lead to diagnosis in 90% of cases. The origin of metastasized tumors remains unraveled in approximately 3 to 5% of cases.