

Niina Matikainen, Pekka Kejo, Arno Nordin, Veera Ahtiainen, Helka Parviainen,
Jukka Schildt, Mervi Aavikko, Ilkka Heiskanen, Johanna Arola ja Camilla Schalin-Jäntti

Ohutsuolen ja umpilisäkkeen neuroendokriiniset kasvaimet

Ohutsuolen loppuosan neuroendokriinisiä kasvaimia luonnehtii pieni koko, matala erilaistumisaste (gradus), hidaskasvuisuus ja pitkä ennuste, joista huolimatta niiden toteamishetkellä jopa kahdella kolmasosalla potilaista todetaan etäpesäkkeitä. Nämä kasvaimet erittävät usein serotoniinia, jolloin metastatisessa taudissa voi karsinoidioireyhtymän merkinä ilmentyä ripulia ja flush- eli lehdusoireita. Osalle potilaista kehittyy karsinoidisydänoireyhtymä oikean puolen sydänlääpien vaurioitumisen seurauksena. Umpilisäkkeen kasvaimista valtaosa on sattumalöydöksiä, joihin liittyy metastasointia vain harvoin. Diagnostisten menetelmien, erityisesti somatostatiinireseptorien positroniemissiotomografia (PET) -kuvausten ja histologisen luokittelun kehityksen myötä taudin diagnosoiminen ja hoitoratkaisut ovat helpottuneet. Ainoa parantava hoitomuoto on edelleen leikkaus. Ohutsuolen leikkauksessa koko ohutsuoli ja suolilieve tunnustellaan ja kaikki kasvainmassa poistetaan. Umpilisäkkeen kasvainten osalta keskeistä on, tarvitaanko hemikolektomia. Somatostatiinanalogiin (SSA) ohella viime vuosina on kertynyt tutkimustietoa somatostatiinileimatuksen radionuklidihoidon tehosta sekä kasvaintaudin että karsinoidioireiden hoidon osalta.

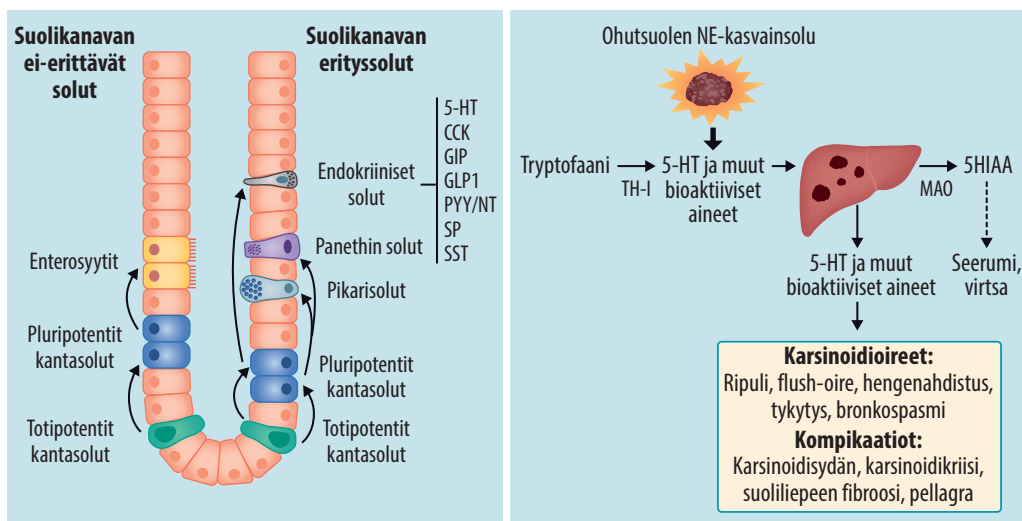
Ohutsuolen ja umpilisäkkeen neuroendokriiniset (NE) kasvaimet (NET) ja karsinoomat (NEC) kuuluvat WHO 2019 -luokittelun mukaan maha-suolikanavan ja haiman (gastroenteropancreatic, GEP) NE-kasvainten ryhmään (**KUVA 1**). Kaikkien GEP-NE-kasvainten ilmentyminen, noin 5/100 000 henkilöä/vuosi, on suurentunut viime vuosikymmeninä (1,2). Noin 25–30 % niistä on lähtöisin ohutsuolesta, ja ne ovat useimmiten hidaskasvuisia matalan graduksen kasvaimia (1).

Kooltaan ohutsuolen NE-kasvaimet ovat yleensä pieniä ja noin kolmasosalla potilaista multippeleita. Toteamishetkellä etäpesäkkeitä on jopa yli 60 %:lla (3). Käsitlemme kirjoituksessamme distaalisen ohutsuolen ja umpilisäkkeen NE-kasvaimia, joiden diagnosoiminen ja hoidon erityispiirteet ovat tarkentuneet viimeaikaisten kansainvälisten hoitosuosituksen pohjalta (4,5).

Ohutsuolen ja umpilisäkkeen neuroendokriinisten kasvainten geneettinen tausta

Sekä umpilisäkkeen että ohutsuolen NE-kasvaimet ovat yleensä sporadisia, ja niiden etiologia tunnetaan vielä huonosti. Vastikään julkaistussa suomalaistutkimuksessa raportoitin vallitsevasti periytyvän, kromosomialueessa 7q31.2 sijaitsevan deleetion altistavan ohutsuolen loppuosan NE-kasvaimille sekä ohut- ja paksusuolen adenokarsinoomille (6).

Toisinaan ohutsuolen loppuosan NE-kasvaimia esiintyy myös perheittäin ilman viitteitä monikasvainoireyhtymästä. Ohutsuolen NE-kasvainta sairastavan henkilön lapsen suhteellinen riskin sairastua samaan tautiin on havaittu olevan 4,3–6,5-kertainen ja sisarusten jopa 13,4-kertainen valtaväestöön nähden (7–9). *IMPK*- ja *MUTYH*-geenejä on esitetty serotoniinia erittävien ohutsuolen NE-kasvainten mahdollisiksi alttiuseeneiksi (10,11).



KUVA 1. Neuroendokriiniset (NE) solut erilaistuvat totipotenteista suoliston kantasoluista. Niillä on sijaintinsa ja hormonierityksensä mukainen endo-, auto- tai parakriininen funktio. Serotoniinieritys on yleistä ohutsuolen, mutta harvinaista umpilisäkkeen NE-kasvaimissa. Osa kasvaimista on toimimattomia tai erittää muita suolistohormoneja. Metastaattisille ohutsuolen NE-kasvaimille tyypilliseen karsinoidioireyhtymään voi liittyä myös fibroosimuutoksia suoliliepeessä ja oikean puolen sydänlähissä eli karsinoidisydän. Jos tryptofaanin aineenvaihdunta suuntautuu kasvaimen serotoniinintuotantoon, voi kehittyä niasiinin puutosoireisto eli pellagra. SHIAA = 5-hydroksi-indolyyliasetaatti, 5-HT = serotoniini, CCK = kolekystokiniini, GIP = gastrointestinaalinen insuliininkaltainen peptidi, GLP-1 = glukagoninkaltainen peptidi 1, MAO = monoamiinioksidaasi, NT = neurotensiini, PYY = peptidi YY, SP = synaptofysiini, SST = somatostatiini, TH-1 = tryptofaanihydroksylaasi 1

TAULUKKO 1. Maha-suolikanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet WHO 2019 -luokituksen mukaan.

Kasvaintyyppi	Erilaistumisaste	Mitoosit/2 mm ²	Ki-67-proliferaatioindeksi ¹
NET, gradus 1	Hyvin erilaistunut	< 2	< 3 %
NET, gradus 2		2–20	3–20 %
NET, gradus 3		> 20	> 20 %
Neuroendokriininen karsinooma (NEC), pieni- tai suurisoluihin	Huonosti erilaistunut	> 20	> 20 %
MINEN	Usein huonosti erilaistunut	–	–

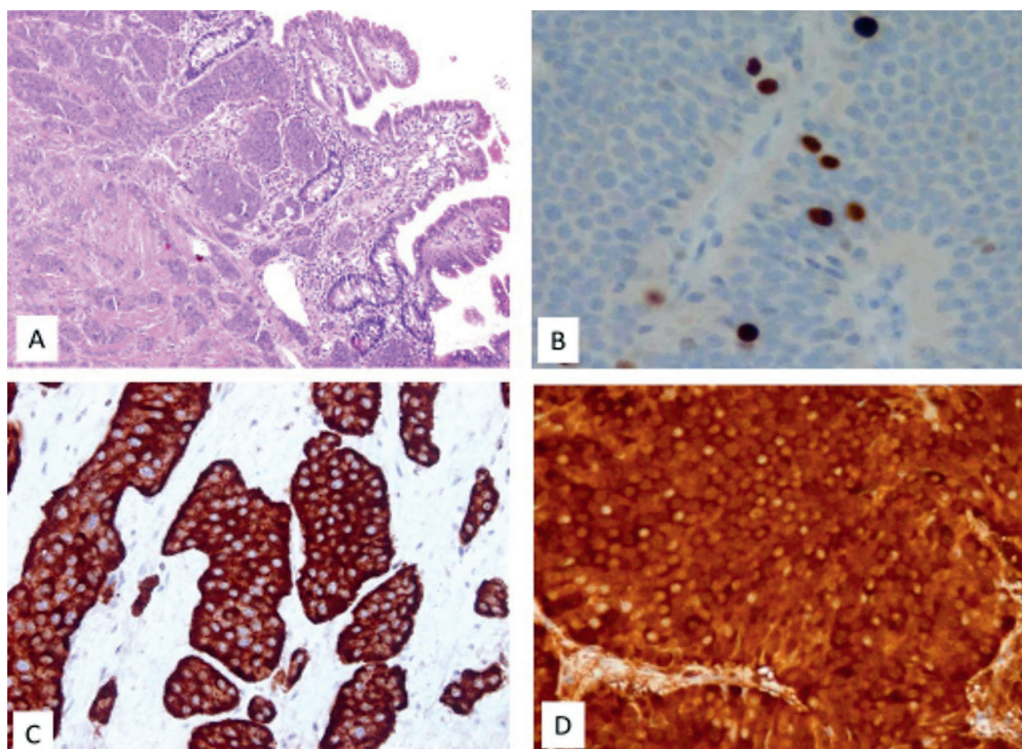
¹Lasketaan vähintään 500 kasvainsolun alueelta eniten proliferoivilta alueilta

MINEN = mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm, NET = neuroendokriininen kasvain

Histologinen luokittelu

Neuroendokriiniset kasvaimet jaetaan hyvin erilaistuneisiin kasvaimiin, proliferaatioindeksin (Ki-67) mukaan kolmeen alaryhmään (NET G1–G3) sekä karsinoomiin (NEC) (**TAULUKKO 1**). Karsinoomat jaetaan kasvutansa mukaan pieni- tai suurisoluisiin. Lisäksi on olemassa sekakasvaimia (mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm, MINEN), joissa tavataan kaksi eri suuntaan erilaistuvaa komponenttia.

NET G3-, MINEN- ja NEC- kasvaimet ovat ohutsuolessa ja umpilisäkkeessä erittäin harvinaisia. Ohutsuolen loppuosan kasvaimet ovat pääosin enterokromaffinisista (EC) soluista lähtöisin ja siksi tyypillisesti tuottavat serotoniinia (**KUVA 2**). Maksaan levinneessä taudissa ne voivat aiheuttaa karsinoidioireyhtymän (**KUVA 1**). Umpilisäkkeen kasvaimet ovat joko EC- tai L-soluista lähtöisiä. Metastasointi on niissä äärimmäisen harvinaista. Pikarisoluadenokarsinooman (goblet cell adenocarcinoma, aiemmin goblet-solukarsi-



KUVA 2. Ohutsuolen hyvin erilaistuneen G1-NET:n histologia ja immunohistokemia. A. Hematoksyliini-eosiini (HE) -värjäyksessä nähdään ohutsuolen nukkalisäkkeiden (villusten) alla saarekkeina kasvavaa neuroendokriinista solukkoa (nelinkertainen suurennos). B. Ki-67-proliferaatioindeksi on Mib-1-värjäyksessä 2 %. Kasvainsolut ovat kromogranini A -positiivisia (C) ja serotoniiniposiitivisia (D).

noidi) ei enää katsota kuuluvan NE-kasvainten ryhmään (5).

Kasvainten tyypitys edellyttää immunohistokemian käyttöä. NE-kasvaimista tulee osoittaa neuroendokriininen erilaistuminen (kromogranini A ja synaptofysiini) ja määrittää proliferaatioindeksi Ki-67. Myös serotoniinintuotannon osoittaminen on seurannan kannalta perusteltua (5).

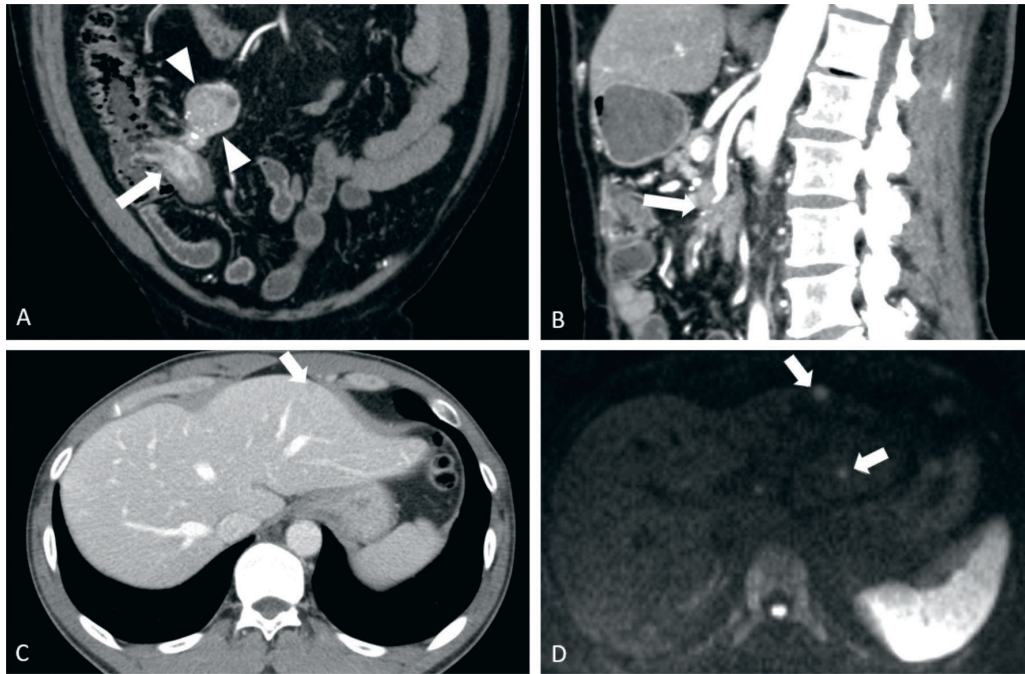
Kliininen kuva vaihtelee oireettomasta vaikeaoireiseen

Paikallisoireet, tyypillisesti pitkäaikainen vatsakipu ja suolen toiminnan muutos tai äkillisesti kehittyneet suolitukosoireet, voivat paljastaa ohutsuolen NE-kasvaimen. Kuitenkin suuri osa pienistä kasvaimista on täysin oireettomia ja umpilisäkkeen NET on yleensä histopatologinen sattumalöydös appendisektomian yhteydessä.

Hormonaaliset oireet johtuvat kasvaimen verenkiertoon erittämistä serotoniinista ja muista bioaktiivisista aineista. Klassinen karsinoidioireyhtymä (ripuli ja flush- eli lehdusoireet) ja karsinoidisydän kehittyvät ohutsuolilähtöisen kasvaimen maksa- tai retroperitoneaalisen leviämisen seurauksena, jolloin serotoniini pääsee verenkiertoon maksalaskimoiden kautta (12). Umpilisäkkeen kasvainten yhteydessä hormonaalinen oireisto on harvinainen ([KUVA 1](#)).

Biokemialliset merkkiaineet. Kromogranini A (CgA) on NE-kasvainten yleismerkkinä, joka soveltuu parhaiten ohutsuolen NE-kasvainten seurantaan ja hoitovasteen arviointiin. CgA ei sovellu yleiseen seulontaan epätarkkuutensa vuoksi, koska suurentuneita pitoisuuksia todetaan maksan, munuaisten ja sydämen vajaatoiminnan, atrofisen gastriitin sekä protonipumpun estohoidon yhteydessä.

Serotoniinineritystä kuvastaa seerumin



KUVA 3. A. Ohutsuolen loppuosan valtimovaiheessa tehostuva NET (nuoli) ja metastaattisia imusolmukkeita (nuolenkärjet), joissa voimakkaan tehostumisen lisäksi näkyy toisena tyypillisenä kuvantamisperiitteenä pieniä kalkkiumia. B. Ohutsuolen NET:n suoliliepeen etäpesäke on tukkinut ylemmän suolilieve-laskimon (SMV) ja ylemmän suolilievevaltimon (SMA) haaroja (nuoli). C ja D. Ohutsuolen NET:n maksaetäpesäke erottuu TT:ssä laskimovaiheessa hennosti (nuoli). Tämä etäpesäke ei erottunut valtimovaiheessa lainkaan. Magneettikuvauksen diffuusiokvanssissa pienet maksaetäpesäkkeet erottuvat paremmin (nuolet).

5-hydroksi-indolyliasettaatti (SHIAA) -pitoisuus, jonka mittaaminen on Suomessa syrjäyttänyt aiemmin käytössä olleen vuorokausivirtsan SHIAA-määrittelyn (13). Karsinoidioireyhtymässä proBNP-pitoisuuden suurentuminen antaa aiheen selvittää sydämen kaikukuvauksella, onko kehittynyt karsinoidisydän (12).

Radiologinen diagnostiikka

Ensisijainen kuvantamismenetelmä on tietokonetomografia (TT). Se voidaan korvata vatsan magneettikuvauksella, kun potilas on nuori tai kun joditehosteaine on vasta-aiheinen, mutta erityisesti imusolmuke-etäpesäkkeiden suhdetta suonirakenteisiin on huomattavasti helpompi arvioida TT:ssä (KUVA 3 B) (14). Toisaalta pienet maksaetäpesäkkeet voivat jäädä näkymättä TT:ssä, jolloin niiden seurantaan käytetään maksan magneettikuvausta (15). Maksan magneettikuvauksessa voidaan tapauskohtaisesti hyödyntää maksasoluspesifistä tehosteainetta.

Erityisesti etäpesäkekirurgiaa suunniteltaessa sen avulla saadaan luotettavin käsitys maksaetäpesäkkeiden lukumäärästä ja jakaumasta (16).

NE-kasvainten tyypillisin kuvantamisperiire on voimakas tehostuminen valtimovaiheessa (14). Siksi ohutsuolen NE-kasvainta epäiltäessä ja seurattaessa TT tulee suunnitella kaksivaiheiseksi: koko vatsa kuvataan sekä myöhäisessä valtimovaiheessa että laskimovaiheessa. Koska vatsa yleisimmin kuvataan vain laskimovaiheessa, on kuvantamislähteessä tärkeää kertoa epäily NE-kasvaimesta.

Valtimovaiheen kuvista etsitään ohutsuolen alueelta voimakkaasti tehostuvia seinämän kasvaimia ja suoliliepeen imusolmukkeita tai etäpesäkemassoja (KUVA 3 A ja B). Myös maksan etäpesäkkeet tehostuvat tyypillisimmin valtimovaiheessa eivätkä välttämättä erotu lainkaan laskimovaiheen kuvissa (KUVA 3 C) (15). Laskimovaiheen kuvat taas tarvitaan suoliliepeen laskimoiden ja suolen seinämän tehostumisen arviointiin sekä maksan mahdollisten epätyy-

pillisempien, hypovaskulaaristen NET-etäpesäkkeiden havaitsemiseen (15).

Radiologisoin keinoihin saadaan histologinen näyte yleensä vain maksäetäpesäkkeistä. Jos maksäpesäkkeet eivät erotu tavallisessa kaiku- kuvauksessa, voidaan apuna käyttää kontrastiainetta. Myös näytteenotto kookkaasta imusolmuke-etäpesäkkeestä vatsanpeitteiden kautta voi joskus olla mahdollinen.

Isotooppikuvantaminen

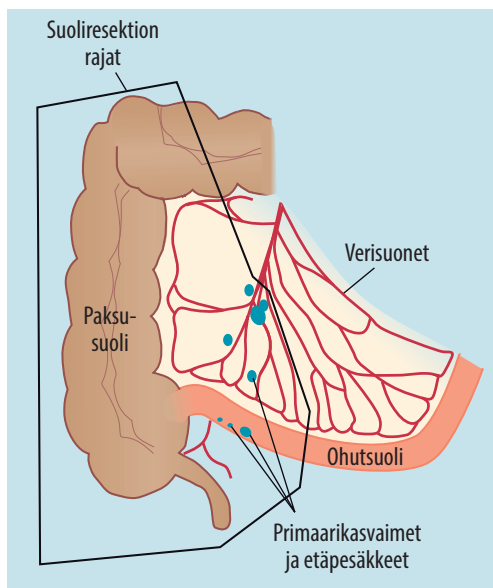
Somatostatiinireseptorien (SSTR) kuvantaminen tulisi tehdä PET-TT- tai PET-magneettikuvauksilla, jotka ovat huomattavasti herkempiä ja tarkempia kuin tavanomainen isotooppien gammakuvaus. Merkkiaineena käytetään gallium⁶⁸-DOTA-peptidiä (DOTATOC/NOC/TATE) (⁶⁸Ga-PET), joka sitoutuu somatostatiinireseptoreihin. ⁶⁸Ga-PET-tutkimuksen herkkyys vaihtelee eri kasvaintyyppien välillä niiden somatostatiinireseptoritiheyden mukaan (17).

Menetelmää käytetään, mikäli on muodostettu kliininen ja biokemiallinen epäily NET-taudista, joka ei muilla kuvantamismenetelmillä varmistu tai mikäli näytteenotto ei onnistu. SSTR-kuvantamisen avulla voidaan selvittää taudin levinneisyyttä ennen leikkausta ja varmistaa radikaalileikkauksen tulos. Kasvaimen somatostatiinireseptoriposiitivisuus ja siten soveltuvuus isotooppihoitoon selvitetään SSTR-kuvantamisella. SSTR-kuvantamista käytetään myös erityistilanteissa todetun taudin uusiutumista tai etenemistä epäiltäessä.

Todennäköisimmin vahvasti somatostatiinireseptoreja ilmentävät G1- ja G2-kasvaimet, joiden Ki-67-arvo on enintään 20 %, ovat merkkiaineposiitivisia. Sitä vastoin harvinaiset tätä korkeamman kasvainluokan G3- ja NEC-taudit voivat olla ⁶⁸Ga-SSTR-PET-negatiivisia. Tällöin täydentävänä tutkimuksena voidaan harkita ¹⁸F-FDG-PET tutkimusta, jolloin ¹⁸F-FDG-positiivisuus viittaa huonompaan ennusteeseen (18).

Leikkaus voi parantaa

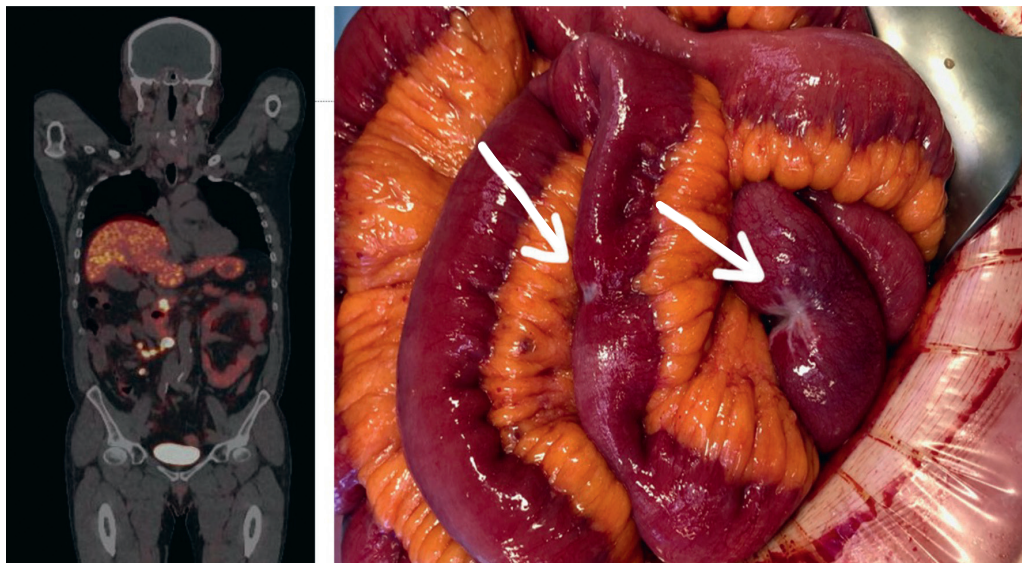
Leikkaus on ainoa parantava hoito. Riippumatta emokasvaimen koosta yli 80 %:lla potilaista



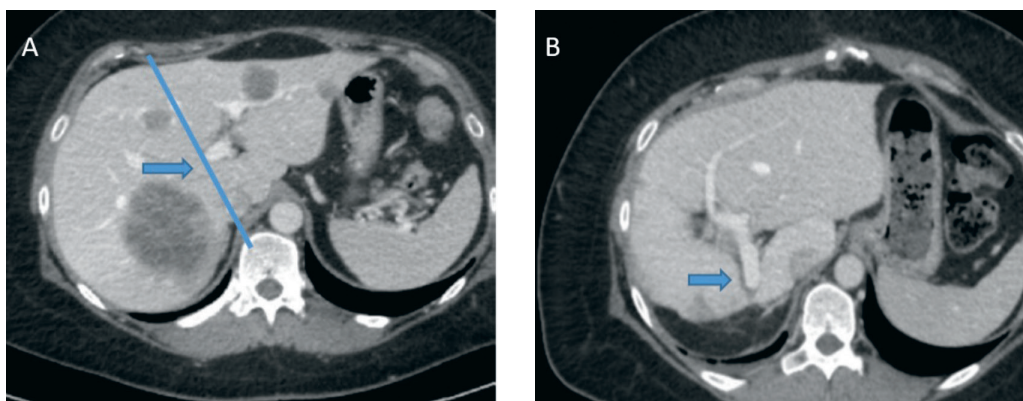
KUVA 4. Suoliresektio. Kaikkien tautia sisältävien imusolmukkeiden poisto edellyttää viereisten verisuonten katkaisua ja suoliliepeen poistoa. Suolta ei voida jättää huonon tai olemattoman verenkierron varaan, joten usein joudutaan laajempaan suoliresektioon kuin pelkkä emokasvaimen leikkausmarginaali edellyttäisi. Hyvä esimerkki on oikeanpuoleinen hemikolektomia ohutsuolen loppuosan tai umpilisäkkeen NET:n imusolmuke-etäpesäkkeiden vuoksi: vaikka tautia ei ole paksusuolella, sitä löytyy pohjukaissuolta ja nousevaa paksusuolta suonittavien verisuonten vierestä.

tauti on diagnoosihetkellä levinnyt suoliliepeen imusolmukkeisiin, jotka tulee poistaa emokasvaimen ohessa (KUVA 4). Imusolmuke-etäpesäkkeet ovat usein suurempia kuin itse emokasvain, jonka koko on tyypillisesti alle 20 mm. Kasvaimen erittämät serotoniiniaineenvaihdunnan tuotteet lisäävät sidekudoksen määrää, ja imusolmukkeisiin levinnyt tauti saattaa siten aiheuttaa suolitukoksen kuromalla suolilievetä tai suoli-iskemian verisuonten tukkeuduttua (19).

Avoleikkaus on suositeltavin tekniikka ohutsuolen NE-kasvainten hoidossa, sillä 30–50 % näistä kasvaimista on pieniä sekä multippeleita ja löydettävissä vain tarkasti palpimalla. Vatsanontelon status tutkitaan huolellisesti maksa- ja munasarjaetäpesäkkeiden sekä peritoneaalikarsinoosin mahdollisuus tiedostaen. Jopa 50–70 % tautipesäkkeistä jää havaitsematta leikkauksesta edeltävissä kuvantamistutkimuksissa (KUVA 5) (19).



KUVA 5. Imusolmukkeisiin ja paikallisesti vatsakalvolle levinnyt ohutsuolen G1-T4N2-NET. Leikkausta edeltävä ⁶⁸Ga-SSTR-PET ja leikkauksikuva, jossa NET-pesäkkeet näkyvät (nuolet). Leikkauksessa paljastui lisäksi lukuisia vain palpoimalla tuntuja emokasvainpesäkkeitä sekä peritoneaalinen karsinoosi, jota ei leikkausta edeltäneissä kuvantamisissa (monivaiheinen TT, ⁶⁸Ga-SSTR-PET) näkynyt. Kuvat julkaistaan potilaan luvalla.



KUVA 6. A. Lukuisia NE-kasvaimen etäpesäkkeitä maksassa ennen leikkausta. Oikean lohkon poistoa sekä paikallispoistoa vasemmanpuoleisiin pesäkkeisiin suunniteltiin ennen leikkausta. Toimenpide edellyttää, että toimivaa maksakudosta jää vähintään 30 %, mutta tähän vaikuttavat myös maksakudoksen laatu, potilaan ikä ja oheissairaudet. Muita kriteerejä toimenpiteelle ovat vakaa tautitilanne, maksanulkoisen kasvun puute ja potilaan hyvä suorituskyky (19). Maksalohkojen välinen raja on merkitty sinisellä viivalla. **B.** Seurantakuva 3 kk:n kuluttua leikkauksesta. Porttilaskimon oikean ja vasemman haarauman kohta (nuoli). Kuvassa B maksan segmentit 1–4 ovat kasvaneet ja maksa on saavuttanut lähes aikaisemman tilavuutensa.

Tähystysleikkaus on poikkeustapaus. Oikeanpuoleinen hemikolektomia terminaalisen ileumin tai umpilisäkkeen NET:n vuoksi voidaan tehdä laparoskooppisesti, mutta preparaatin poistamiseen tehdyn avauksen on oltava riittävän suuri koko ohutsuolen ja suoliliepeen tunnustelemiseksi.

Milloin hemikolektomia umpilisäkkeen NET:n vuoksi?

Alle 1 cm:n kokoiset umpilisäkkeen matalan graduksen NE-kasvaimet lähettävät etäpesäkkeitä äärimmäisen harvoin. Näiden potilaiden hoidoksi riittää appendisektomia, eikä täydentävää hemikolektomia tai seurantaa uusi-

tumisen varalta tarvita. Yli 2 cm:n kokoisista kasvaimista jopa 40 % on jo metastasoinut paikallisiin imusolmukkeisiin, joten oikeanpuoleinen hemikolektomia ja syöpäseuranta ovat tarpeen.

Uuden pohjoismaisen hoitosuosituksen mukaan 1–2 cm:n kokoisten umpilisäkkeen kasvainten hoidoksi suositellaan hemikolektomia, mikäli metastasoivan taudin riskitekijöitä (yli 3 mm:n invaasio mesoappendixiin, suoni-invaasio, imutieinvaasio, Ki-67-arvo > 10 %) on vähintään kaksi (5). Hemikolektomia on aiheellinen myös, kun kasvain ulottuu resekaatin reunaan.

Yhdysvaltalainen ja eurooppalainen hoitosuositus noudattelevat samoja linjoja pohjoismaisen suosituksen kanssa. Koska tulehduksen vuoksi poistetuista umpilisäkkeistä 0,9–1,4 %:ssa todetaan NET, on viime aikoina lisääntynyt tapa hoitaa umpilisäketulehdus leikkauksen sijaan mikrobilääkehoidolla huolestuttava (19). Umpilisäkkeessä todettu ja radikaalisti poistettu NE-kasvain ei edellytä kolonoskopiaseurantaa.

Maksaetäpesäkkeiden kirurginen hoito

Noin puolella ohutsuolen NET-potilaista on maksaetäpesäkkeitä diagnoosihetkellä, ja ne ovat usein pieniä ja multippeleita. Niiden radikaaliin poistoon pyritään, kun maksanulkopuolisia pesäkkeitä ei ole tai nekin ovat poistettavissa. Leikkausta harkitaan, jos pesäkkeet ovat kuratiivisesti tai kuratiivistavoitteisesti poistettavissa ilman, että jäljelle jäävän maksan toiminnallinen osuus on uhattuna (KUVA 6). Säästävän maksakirurgian lisäksi voidaan tehdä kaksivaiheisia leikkauksia, joissa kasvatetaan jäljelle jäävää maksakudosta riittävästi tai yhdistetään resektio ja paikallinen termoablaatiohoito (radiotaajuus- tai mikroaaltoablaatio).

Leikkausta edeltävällä kuvantamisella varmistetaan mahdollisimman tarkka tieto etäpesäkkeiden lukumäärästä, koosta ja sijainnista, jotta voidaan arvioida yksityiskohtaisesti radikaalikirurgian leikkausmenetelmät. Ongelmana ovat huomaamattomat mikroetäpesäkkeet, joi-

Ydinasiat

- ▶ Ohutsuolen NE-kasvain voi olla sattumalöydös tai paljastua paikallisoireiden tai karsinoidioireyhtymän pohjalta.
- ▶ Leikkaus on ainoa parantava hoitomuoto, jonka onnistumista parantaa huolellinen leikkausta edeltävä levinneisyysarvio.
- ▶ Aktiivinen seuranta, palliatiivinen kirurgia, radiologiset toimenpiteet ja lääke- tai radionuklidihoido valitaan kasvaimen graduksen, tautimassan, etenemisnopeuden ja oireiden perusteella.
- ▶ Umpilisäketulehduksen yhteydessä löydetyn NE-kasvaimen histologian perusteella harkitaan täydentävää oikeanpuoleista hemikolektomia.
- ▶ Radikaalisti poistettu umpilisäkkeen alle 1 cm:n kokoinen matalan graduksen neuroendokriininen kasvain ei vaadi jatkokseurantaa.

ta ilmaantuu lähes aina, kun seuranta-aika on riittävän pitkä (5,19).

Debulking-kirurgiaa ei suositella oireettomien tai korkean graduksen NET- tai NEC-potilaiden hoidoksi. Sen tavoitteena on oireita aiheuttavan tautimassan tai vaikean karsinoidioireyhtymän hormonierityksen vähentäminen. Leikkauksessa pyritään poistamaan yli 90 % etäpesäkkeistä, jotta oireet voivat lieventyä ja lääkehoito saattaa olla tehokkaampaa (19).

Muitakin interventioita voidaan käyttää, jos leikkaus ei ole mahdollinen. Termoablaatiohoito joko perkutaanisena tai operatiivisena, paikallinen kohdennettu sädehoito tai brakyterapia voivat tulla kyseeseen. Maksavaltimon kautta tehty kemo- tai radioembolisatio saattaa myös lieventää oireita ja hidastaa taudin kulkua (TAULUKKO 2) (4,20).

Maksansiirto tulee harvoin kyseeseen. Sitä harkitaan, kun alle 60-vuotiaan potilaan tauti on rajoittunut maksaan, muita hoitovaihtoehtoja ei ole tarjolla ja Ki-67-indeksi on alle 10 %. Lisäksi emokasvaimen tulee olla poistettu ja taudin osuuden maksakudoksessa on oltava

TAULUKKO 2. Maksaetäpesäkkeiden paikallistoimenpiteitä voidaan harkita, jos NE-kasvaimen kuratiivinen leikkaus ei ole mahdollinen tai täydentämään leikkaushoitoa. Paikallishoitojen tavoite voi myös olla hormonaalisen erityksen hillitseminen. Hoitovasteen arviointia vaikeuttavat tutkimusaineistojen heterogeenisuus ja annettujen hoitojen päällekkäisyys.

Toimenpide	Kuvaus	Rajoitukset ja vasta-aiheet	Komplikaatiot	Teho
Radiotaajuushoito (radiofrequency ablation, RFA)	Hoitoneulan kärjessä radiotaajuudella toimiva lämmönlähde, joka kuumentaa kasvaimen yli 70–90 °C:n lämpöiseksi kudostuhon aikaansaamiseksi.	Jos kasvain yli 3–4 cm:n kokoinen, hoitotulos jää vajaaksi. Suurten verisuonten läheisyys heikentää lämpövaiikutusta.	Märkäpesäke Sappitievaurio Kolangiitti	< 2 cm:n kasvaimissa voi olla kuratiivinen, > 2 cm:n kasvaimissa todennäköisemmin palliatiivinen
Paikallinen sädehoito (brakyterapia)	Säteilylähde viedään kasvaimen keskelle asetettuun neulaan. Hoitoalue pystytään suunnittelemaan etukäteen.	Sädeannos jo käytetty, potilaan huono yhteistointakyky.	Märkäpesäke Maksan viereisten elinten tai kudosten sädevaurio	Tutkimustietoa niukasti, mutta mahdollisesti RFA:n veroinen isompienkin kasvainten hoidossa.
Transarteriaalinen kemoembolisaatio (TACE)	Kasvaimia syöttävän valtimon tukkiminen solunsalpaajaa sisältävillä mikropartikkeleilla.	Tehoaa vain, jos kasvain on valtimopainotteinen ja herkkä partikkeleihin sidotulle solunsalpaajalle.	Märkäpesäke Sappitievauriot	Hyvä vaste kasvaimen aiheuttamiin tai hormonaalisiin oireisiin Ennustevaikutus ei tiedossa tai palliatiivinen
Selektiivinen sisäinen sädehoito (selective internal radiation therapy, SIRT)	Maksavaltimon kautta tehty tukkiminen radioaktiivista säteilyä luovuttavilla partikkeleilla. Annetaan yleensä laajan metastasoinnin yhteydessä koko maksan alueelle.	Merkittävä sunntaus maksavaltimoista systeemikiertoon on ehdoton vasta-aihe.	Maksavaurio Keuhkojen tai maksan vieruskudosten sädevaurio	Palliatiivinen

alle 50 % (4). Siirron jälkeen viidennes potilasta on taudittomia, ja viiden vuoden elossaolo-osuus on 90 % (5).

Leikkaushoidon erityiskysymyksiä

Perioperatiivisen SSA-hoidon tulisi olla käytössä karsinoidioireyhtymää sairastavien potilaiden leikkauksen aikana karsinoidikriisin estämiseksi, vaikka näyttö tämän hoidon hyödyistä on vähäistä ja osin jopa ristiriitaista (19,21). HUS:n sairaaloissa protokollaan kuuluu aloittaa oktreotidi-infuusio (50 µg tunnissa) laskimoon 12 tuntia ennen viiltoa ja jatkaa sitä 48 tunnin ajan leikkauksen jälkeen, kun potilaalla on maksaetäpesäkkeitä tai suurentunut S-SHIAA-arvo.

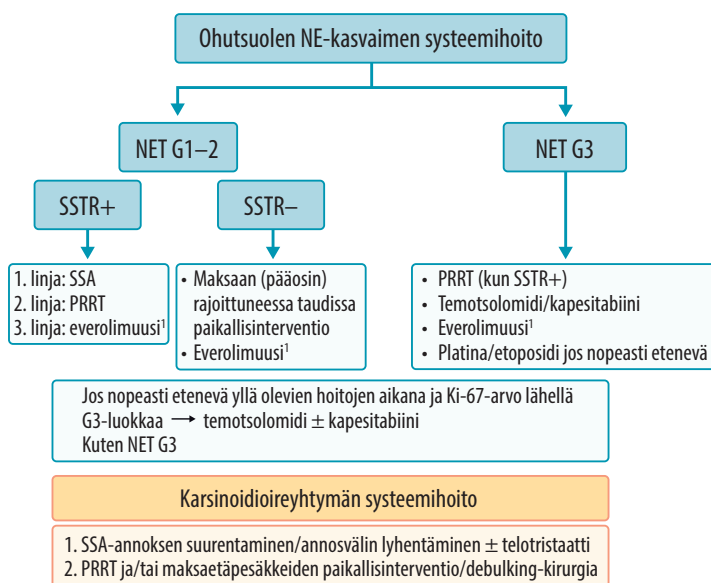
Sappirakon poisto. Tutkimusnäyttö puoltaa ohutsuoliresektion yhteydessä tehtävää sappirakon poistoa erityisesti, jos SSA-hoito on tar-

peen tai todetaan sappikivet. Toimenpiteiden yhdistäminen ei näytä lisäävän sairastuvuutta eikä kuolleisuutta (19).

Peritoneaalikarsinoosi todetaan leikkauksessa noin 20 %:lla potilaista. Näkyvät rajatulla alueella olevat pesäkkeet kannattaa poistaa, mutta taudittomaksi potilasta ei käytännössä saada. Niinpä laajat resektiot eivät ole tarkoituksenmukaisia. Vähäinen näyttö ei myöskään puolla paikallisen lämmitetyn solunsalpaajahuuhtelun (HIPEC) liittämistä toimenpiteeseen, sillä sairastuvuus on ollut suurta eikä potilaiden ennuste ole parantunut (3,22).

Edenneen taudin lääke- ja radionukliidihoito

Etäpesäkkeisen, leikkaukseen soveltumattoman ohutsuolialkuisen G1- ja G2-NET:n ensisijainen hoito taudin etenemistä jarrutta-



KUVA 7. Ohutsuolen NE-kasvainten etenemisen estoon tähtäävä systeemihoito määräytyy kasvaimen graduksen, proliferaation (Ki-67), somatostatiinireseptori (SSTR) -positiivisuuden ja etenemisnopeuden perusteella. G1- ja G2-NE-kasvainten yhteydessä voidaan myös harkita hoitoannoksella aloitetun somatostatiinanalogin (SSA) annosvälin tihentämistä tai annoksen suurentamista. Karsinoidioireyhtymä saattaa vaatia erikseen hoidon harkintaa erityisesti G1–G3-NE-kasvaimissa. Interferonin saatavuus on päättynyt, joten se on jätetty pois kaaviosta. Hoitokaavio perustuu viimeaikaisiin kansainvälisiin hoitosuosituksiin (4,5).

¹Everolimuusin hyväksytty käyttöaihe on ei-toiminnallisiin G1–G2-kasvaimiin.

PRRT = radionuklidihoido (peptide receptor radionuclide therapy)

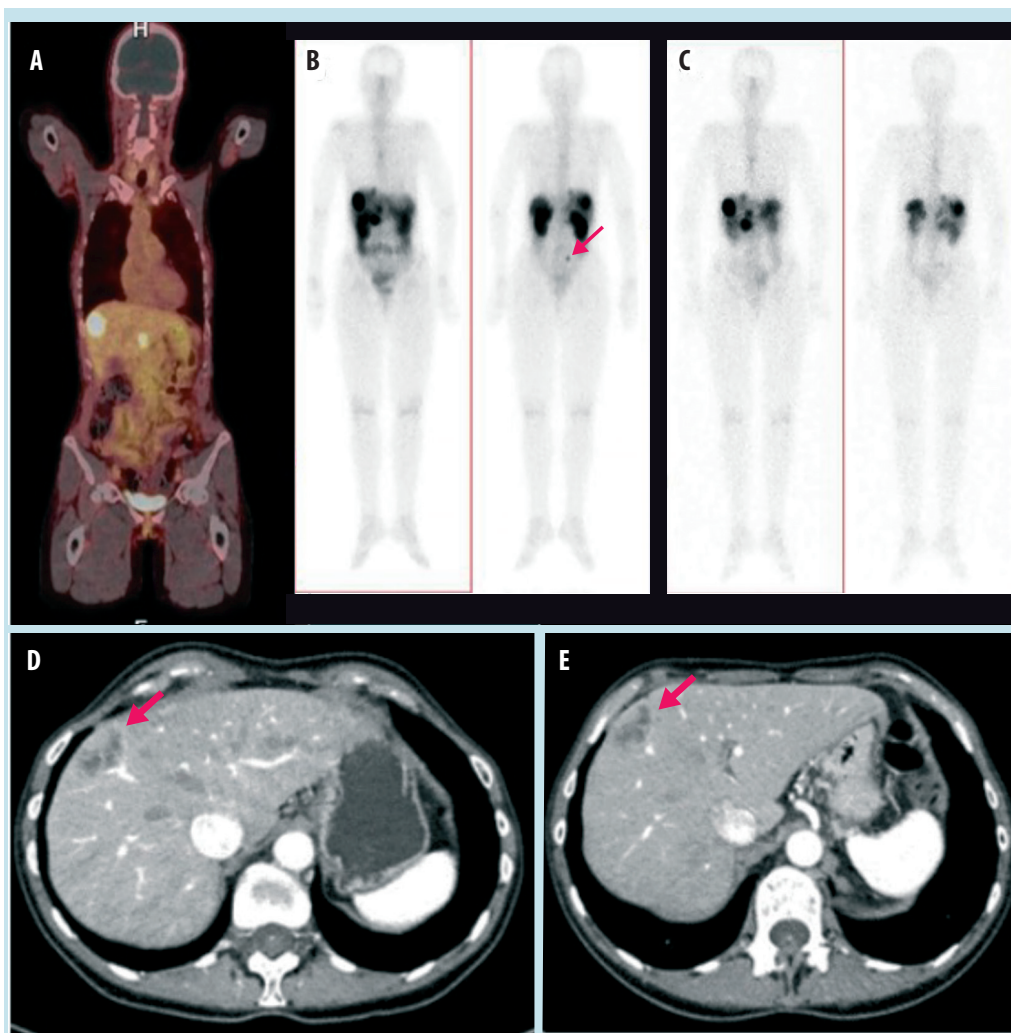
valla tavoitteella on pitkävaikutteinen SSA hoitoannoksella (lanreotidi tai oktreotidi). Leikkauksen jälkeinen pienimassainen G1-NET:n imusolmukemetastasointi soveltuu aktiiviseen seurantaan, ja SSA-hoito aloitetaan, mikäli taudin eteneminen todetaan. SSA-hoito hillitsee ja stabiloi kasvaimen soluproliferaatiota samalla pienentäen serotoniinieritystä ja siitä johtuvia karsinoidioireita. SSA-hoito voidaan yhdistää muihin onkologisiin hoitointerventioihin (23). Nykyinen NE-kasvainten kansainvälisiin suosituksiin pohjautuva lääke- ja radionuklidihoido on koottu **KUVAAN 7** (4,5).

Taudin edetessä ensisijaisen hoitolinjan läpi tarjoutuu toisessa linjassa SSA-annoksen suurentamisen jälkeen radionuklidihoidona (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) ¹⁷⁷lutetium-oktreotaattihoido, jonka edellytyksenä ovat merkkiainepositiviset kasvainalueet ⁶⁸Ga-SSTR-PET:ssä. Hoito annetaan tyypillisesti 7,4 GBq:n aktiivisuudella kahdeksan viikon välein yhteensä neljä kertaa ennen seurantaan

siirtymistä (**KUVA 8**) (24). SSA-hoito voi jatkua tarkasti radionuklidihoidoon tahdistettuna. Potilaalta edellytetään riittävää suorituskkyä, munuaisten toimintaa, luuytimen toimintaa ja soveltuvuutta säteilyeristykseen. PRRT-hoito soveltuu myös SSTR-positiivisten G3-NET-tautien hoitoon, kun Ki-67-arvo on alle 55 % (25).

Muita onkologisia systeemilääkehoitoja voidaan harvoin suositella taudille tyypillisen pienen proliferaatioindeksin vuoksi, mutta ensi- ja toissijaisten hoitointerventioiden jälkeen voidaan yksittäisissä tapauksissa harkita solunsalpaajahoidoa, ensisijaisesti temotsolomidin ja kapesitabiinin yhdistelmää. Harvinaisten neuroendokriinisten karsinoomien hoito perustuu yleisiin GEP-NET-hoitoperiaatteisiin (4).

Kun proliferaatioindeksi on suuri ja tauti morfologisesti huonosti erilaistunut, ensisijaiseksi hoidoksi suositellaan platinapohjaista solunsalpaajaa yhdistettynä etoposidiin. SSTR-negatiivisen taudin SSA- tai radionuklidihoidoa



KUVA 8. Primaarisesti maksaan, imusolmukkeisiin ja sydänlihakseen metastasoitunut ohutsuolen G1-NET (Ki-67-arvo 1 %), pT4N2M1. Palliatiivisen kirurgian lisäksi aloitettiin somatostatiinianalogihoito. Seurannassa etenemisen merkinä havaittiin kuvantamistutkimuksissa uusia ^{68}Ga -SSTR-PET-positiivisia pesäkkeitä luustossa (ristilu, sacrum) ja maksassa. Toisen linjan hoitona aloitettiin ^{177}Lu -oktreotaattihoito tavoitteena taudin etenemisen jarruttaminen. **A.** ^{68}Ga -SSTR-PET ennen radionuklidihoidosarjaa. Leiketasossa näkyvät poikkeavien maksapesäkkeiden merkkiainekertymät ja fysiologinen rakkokertymä. **B.** Ensimmäisen ^{177}Lu -oktreotaattihoiton jälkeinen hoitoannoskuvaus, jossa poikkeavia kertymäpesäkkeitä voimakkaana maksassa, lisäksi erottuu ristiluun kertymä PA-kuvassa (nuoli). **C.** Neljännen ^{177}Lu -oktreotaattihoiton jälkeinen hoitoannoskuvaus, jossa maksan poikkeavat kertymät ovat stabiileja mutta maksanulkoiset kertymät selvästi heikentyneet tai hävinneet. **D.** Diagnostinen vartalon TT ennen radionuklidihoidosarjan toteuttamista. **E.** Vartalon TT 2 kk:n radionuklidihoidosarjan jälkeen: tyypillisenä hoitovasteena todetaan anterolateraalisen kookkaimman maksapesäkkeen (nuolet) kasvun pysähtyneen.

ei suositella. Kansainvälisissä hoitosuosituksissa yhtenä hoitovaihtoehtona esitetään lisäksi everolimuusi (mTOR:n estäjä), jonka käyttöaiheena on etenevä, ei-toiminnallinen G1- tai G2-GEP-NET (4,5) (korvattavuuden osalta ks. <https://www.kela.fi/laake340>).

Potilaskohtaisessa oireiden hoidon suunnittelussa tulee erottaa taudin etenemisen sekä hoitojen seurauksena kehittyvät tyypilliset elin- ja kudiskohtaiset oireet ja haitat. Suuriansoinen oireenmukainen SSA-hoito voi hillitä karsinoidioireita, samoin kohtausoireita provo-

TAULUKKO 3. Ohutsuolen ja umpilisäkkeen neuroendokriinisen kasvaimen (NET) seurannan päälinjat (5). Levinneen taudin seurannassa kuvantamistutkimukset tehdään yleensä TT:llä ja magneetti- tai isotooppikuvausta harkitaan erityistilanteissa. Ennusteeseen vaikuttavat potilaan kokonaistilanteen lisäksi NET:n levinneisyys alkutilanteessa, gradus, tautimassa ja TT- tai magneettikuvauksella todettu kasvuvauhti (tumor growth rate, TGR).

Kasvaimen tyyppi	Seurantaväli	Seurantamenetelmät	Seurannan kesto	Ennuste (5/10 vuotta)
Ohutsuolen radikaalisti poistettu NET	Aluksi 3–12 kk:n ja myöhemmin 24 kk:n välein	Oireet, TT tai magneettikuvaus ja P-CgA, PET-TT harkinnan mukaan (esim. kerran seurannan päättyessä)	Vähintään viisi vuotta	77 % / 63 %
Ohutsuolen metastaatinen NET	3–12 kk:n välein	Oireet, TT tai magneettikuvaus, P-CgA ja S-5HIAA PET-TT, mikäli harkitaan PRRT-hoitoa tai seurantatuloksissa ristiriitaa	Toistaiseksi	59 % / 39 %
Umpilisäkkeen radikaalisti poistettu NET	Jos umpilisäkkeen poisto riittävä hoito tai hemikolektomian ¹ perusteella ei levinneisyyttä, ei seurannan tarvetta	–	–	100 % / 99,2 %
Umpilisäkkeen metastaatinen NET	Kuten ohutsuolen NET	Kuten ohutsuolen NET	Kuten ohutsuolen NET	Paikallisesti levinnyt 100 % / 95,6 %, levinneen taudin ennuste vaihtelee graduksen ja levinneisyyden mukaan

¹> 2 cm:n kokoisten kasvainten osalta on suositeltavaa tehdä somatostatiinireseptorien PET-TT-kuvaus ennen hemikolektomiaa

SHIAA = 5-hydroksi-indolyliasetaat, CGA = kromogranini A, PRRT = peptide receptor radionuclide therapy

soivien tekijöiden kuten alkoholin tai voimakkaiden mausteiden välttäminen.

Esimerkiksi suoliston toiminnan häiriöt ja imeytymisongelmat ovat omiaan aiheuttamaan elämänlaatua huonontavaa kipua, aliravitsemustilaa ja kakeksiaa (26). Ripulin hoitoon voidaan käyttää ravitsemushoidon ohella loperamidia, kolestyramiinia, SSA-annoksen suurentamista ja telotristaattia, jolla ei tätä kirjoitettaessa ole korvattavuutta (27). Radionuklidihoido saattaa tehotta muuhun hoitoon reagoimattomiin karsinoidioireisiin (28).

Tapauskohtaisesti voidaan käyttää myös palliatiivista, kasvainmassaa pienentävää kirurgiaa ja muita paikallistoimenpiteitä, joilla pyritään lievittämään tautimuutoksista johtuvia oireita (**TAULUKKO 2**) (20). Laajan luustometastoinnin hoidossa käytetään antiresorptiivisia luustolääkkeitä ja kipua tai murtumavaaraa aiheuttavien luustopesäkkeiden paikallista sädehoitoa.

Seuranta ja ennuste

NE-kasvainten ennuste määräytyy etenkin kasvaimen graduksen, tautimassan ja kasvunopeuden perusteella. Hoidon seurannan päälinjat kuvataan **TAULUKOSSA 3**.

Lopuksi

Ohutsuolen ja umpilisäkkeen NE-kasvaimien hoidon ja seurannan arviointi on vaativaa. Parhaaseen tulokseen päästään saumattomalla usean hoitoon perehtyneen erikoisalan edustajan, kuten patologin, endokrinologin, onkologin, maksa- ja gastrokirurgin, radiologin ja isotooppilääkärin yhteistyöllä. Vaikeaa karsinoidioireyhtymää sairastava potilas tarvitsee myös kardiologin, rintaelinkirurgian hoitotiimin ja ravitsemusterapeutin asiantuntemusta. Hoitolinjauksista on suositeltavaa konsultoida NE-kasvainten moniammatillista työryhmää. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, ym. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335–42.
2. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Myklebust TÅ, ym. Survival in neuroendocrine neoplasms; a report from a large Norwegian population-based study. *Int J Cancer* 2018;142:1139–47.
3. Howe JR, Cardona K, Fraker DL. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: consensus guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017;46:715–31.
4. Pavel M, Öberg K, Falconi M, ym. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:844–60.
5. Tiensuu Janson E, Knigge U, Dam G, ym. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2021;60:931–41.
6. Aavikko M, Kaasinen E, Andersson N, ym. WNT2 activation through proximal germline deletion predisposes to small intestinal neuroendocrine tumors and intestinal adenocarcinomas. *Hum Mol Genet* 2021;30:2429–40.
7. Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2001;94:444–8.
8. Hiripi E, Bermejo JL, Sundquist J, ym. Familial gastrointestinal carcinoid tumors and associated cancers. *Ann Oncol* 2009;20:950–4.
9. Neklasen DW, VanDerslice J, Curtin K, ym. Evidence for a heritable contribution to neuroendocrine tumors of the small intestine. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:93–100.
10. Sei Y, Zhao X, Forbes J, ym. A hereditary form of small intestinal carcinoid associated with a germline mutation in inositol polyphosphate multikinase. *Gastroenterology* 2015;149:67–78.
11. Dumanski JP, Rasi C, Björklund P, ym. A MUTYH germline mutation is associated with small intestinal neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:427–443.
12. Tarkkanen M, Schalin-Jääntti C, Rapola J. Karsinoidisydän – levinneen neuroendokriinisen syöpäkasvaimen vakava komplikaatio. *Duodecim* 2020;136:163–6.
13. Becker A, Schalin-Jääntti C, Itkonen O. Comparison of serum and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid as biomarker for neuroendocrine neoplasms. *J Endocr Soc* 2021;5:1–7.
14. Baxi AJ, Chintapalli K, Katkar A, ym. Multimodality imaging findings in carcinoid tumors: a head-to-toe spectrum. *Radiographics* 2017;37:516–36.
15. Ganesan D, Bhosale P, Yang T, ym. Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:773–86.
16. Parviainen H, Ovisia A, Helanterä I. Magneettikuvauksen tehosteineet. *Duodecim* 2018;134:613–20.
17. Kauhanen S, Seppänen M, Nuutila P. Endokriinisten sairauksien PET-kvantaminen. *Duodecim* 2020;136:1086–94.
18. Binderup T, Knigge U, Johnbeck CB, ym. ¹⁸F-FDG PET is superior to WHO grading as a prognostic tool in neuroendocrine neoplasms and useful in guiding PRRT: a prospective 10-year follow-up study. *J Nucl Med* 2021;62:808–15.
19. Deguelte S, Perrier M, Hammoutene C, ym. Surgery and perioperative management in small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Med* 2020;9:2319.
20. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Rev* 2020;41:371–403.
21. Kinney MA, Warner ME, Nagorney DM, ym. Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. *Br J Anaesth* 2001;87:447–52.
22. Elias D, David A, Sourrouille I, ym. Neuroendocrine carcinomas: optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). *Surgery* 2014;155:5–12.
23. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, ym. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:53–73.
24. Storsberg J, El-Haddad G, Wolin E, ym. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35.
25. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, ym. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer* 2019;26:227–39.
26. Karppinen N, Lindén R, Sintonen H, ym. Severe impairments in health-related quality of life in patients with small intestine neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2018;107:366–74.
27. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, ym. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35:14–23.
28. Zandee WT, Brabander T, Blažević A, ym. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for symptomatic control of refractory carcinoid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e3665–72.

NIINA MATIKAINEN, dosentti, LT, osastonylilääkäri
Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto
@niinaht

PEKKA KEJO, LL, osastonlääkäri
Endokriininen kirurgia, HUS, Vatsakeskus ja Helsingin yliopisto

ARNO NORDIN, dosentti, LT, ylilääkäri
Elinsiirto- ja maksakirurgian yksikkö, HUS, Vatsakeskus

VEERA AHTIAINEN, erikoislääkäri
Syöpätaudit, HUS, Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

HELKA PARVIAINEN, LKT, vatsaradiologi
Helsingin yliopisto
HUS, Diagnostiikkakeskus, radiologia (1/2022 saakka)
Vaasan keskussairaala, radiologia (1/2022 alkaen)
Kustannus Oy Duodecim (2/2022 alkaen)
@helkaparviainen

JUKKA SCHILDT, LL, vs. ylilääkäri
HUS, Diagnostiikkakeskus, kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede

MERVI AAVIKKO, dosentti, FT, vanhempi tutkija
Suomen molekyyllilääketieteen instituutti (FIMM), Helsingin Institute of Life Science (HiLIFE), Helsingin yliopisto

ILKKA HEISKANEN, LT, osastonylilääkäri
Endokriininen kirurgia, HUS, Vatsakeskus ja Helsingin yliopisto

JOHANNA AROLA, osastonylilääkäri, molekyylipatologian professori
Patologia, HUS, Diagnostiikkakeskus ja Helsingin yliopisto
@JohannaArola

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, dosentti, LT, ylilääkäri
Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Niina Matikainen: Apuraha (VTR-tutkimusrahoitus), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (työnantajan toimeksianto: Recordati Rare Dis, Novo Nordisk, Ipsen), luottamustoimet (Dyslipidemiat, Käypä hoito -työryhmän jäsen; Endokrinologiyhdistys, hallituksen jäsen; Haavanhoidon erityispätevyystoimikunta), muut sidonnaisuudet (konsultointi Orion, Novo Nordisk, Gilead, Amgen, Sanofi)

Pekka Kejo: Muut sidonnaisuudet (Medtronic, koulutusmatka)

Arno Nordin: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (RAS-symposiumi, AMGEN, Tillots Pharma AB, Vifor Pharma Nordiska AB: esitelmää), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Olympus, Abbvie), luottamustoimet (Suomen transplantatiokirurginen yhdistys, hallitus; Scandiatransplant, hallitus)

Veera Ahtiainen: Apuraha (Suomen Onkologiyhdistys ry, tutkimusapuraha; Helsingin yliopisto, matka-apuraha; HUS, Syöpäkeskus, tutkimusapuraha), muut sidonnaisuudet (Bayer Oy: klininen lääketutkimus; MSD: klininen lääketutkimus)

Helka Parviainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Suomen radio-

logiyhdistys), luottamustoimet (Lääkäriliiton Radiologit-alaosaston hallitus, luottamusmies (JUKO/Lääkäriliitto) ad 1/2022)

Jukka Schildt: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Janssen-Cilag), luottamustoimet (Lääketieteellinen radioisotooppiyhdistys, hallituksen varapuheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (iRAD Molecular Imaging, konsultointipalveluja)

Mervi Aavikko: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ipsen, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ipsen, Novartis)

Ilkka Heiskanen: Ei sidonnaisuuksia

Johanna Arola: Apuraha (VTR, Syöpäjärjestöt), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (IPSEN, MSD, Novartis, Roche, Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (IPSEN, MSD, Novartis, Roche, Bayer), luottamustoimet (Terveystieteiden tutkimuskeskukset STM 2017–2018), muut sidonnaisuudet (Multipat Oy, osakas)

Camilla Schalin-Jääntti: Apuraha (VTR-tutkimusrahoitus, Finska Läkaresällskapet), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ipsen Nordic, Recordati Rare Dis), luottamustoimet (HUS, Harvinaissairauksien (HAKE), johtoryhmän jäsen; Endo ERN Steering Committee, jäsen)