

Neuroendokriinisten syöpien lääkehoito

Majja Tarkkanen / Kirjoitettu 16.6.2015 / Julkaistu 13.11.2015



Neuroendokriinisten (NE) syöpien ilmaantuvuus lisääntyy, ja parantumattomasti sairaiden potilaiden elinaika pitenee. Syövän tutkimuksen myötä kasvainten hoitoon tulee uusia lääkeaineita, ja NE-syöpien lääkehoito kehittyikin nopeasti. Uusien lääkkeiden ja tutkimustulosten avulla NE-syöpien hoito kehittyi, mutta hoitojen oikeasta järjestyksestä kaivataan vielä lisätietoa.

Onkologiset lääkkeet saattavat aiheuttaa sivuvaikutuksia ja interaktioita potilaan muun lääkityksen kanssa. Näin ollen muidenkin ammattilaisten kuin syöpää hoitavien lääkäreiden on hyvä pysyä ajan tasalla ja tuntea käytettävät lääkeaineet.

Tässä katsauksessa käsitellään NE-syöpien hoidossa käytettäviä lääkkeitä lukuun ottamatta keuhkoalkuisia NE-syöpiä. Hormonaalisesti aktiivisten kasvainten tukihoidoja ei ole sisällytetty tämän kirjoitukseen piiriin lukuun ottamatta somatostatiinianalogeja.

Somatostatiinianalogit

Somatostatiinianalogeja on aiemmin käytetty erityisesti vähentämään toiminnallisten kasvaimien hormonaalista erityistä ja sen myötä helpottamaan potilaiden oireita. Sittemmin somatostatiinianalogeilla on osoitettu olevan antituumorivaikutuksia. Niiden myötä etäpesäkkeistä NE-kasvainta sairastavien potilaiden keskimääräinen elinaika on yhdysvaltalaisen rekisteritutkimuksen mukaan kaksinkertaistunut: vuosina 1973–1987 se oli 18 kuukautta ja vuosina 1988–2004 somatostatiinianalogien käyttöönoton jälkeen 39 kuukautta.

Nykyään käytössä olevat pitkävaikutteiset, kerran kuussa annosteltavat somatostatiinianalogit ovat oktreotidi ja lanreotidi. Niiden syövän etenemistä hidastava teho on osoitettu satunnaistetuissa vaiheen III tutkimuksissa, joissa niiden tehoa verrattiin lumelääkitykseen. Pitkävaikutteinen oktreotidi pidensi edenneitä keskisuolen NE-kasvaimia sairastavien potilaiden taudin etenemättömyysaika 6 kuukaudesta yli 14 kuukauteen lumelääkkeeseen verrattuna. Kokonaiselinajassa ei ollut eroa. Lanreotiditutkimuksessa potilailla oli edennyt, hormonaalisesti toimimaton NE-syöpä, jonka lähtökohta oli esimerkiksi haima tai ohut- tai paksusuoli ja jossa jakautuvien solujen osuus kasvainnäytteessä oli enintään 10 %. Lanreotidihaarassa taudin etenemättömyyden mediaania ei ollut saavutettu, kun lumehaarassa se oli 18 kuukautta. Jatkotutkimuksessa mediaaniaika taudin etenemiseen lanreotidia saaneilla oli lähes 33 kuukautta. Kokonaiselinajassa ei todettu eroa.

Somatostatiinianalogihoidon sivuvaikutuksina voi esiintyä muun muassa ripulia, ilmavaivoja, sappirakon soran muodostusta ja pistospaikan kipua.

Interferoni alfa

Interferoni alfa tulee yleensä harkittavaksi hyvin hidaskulkuisissa NE-syövissä toisen linjan hoitona somatostatiinianalogiin yhdistettynä erityisesti ohutsuolilähtöisessä taudissa. Satunnaistetuissa tutkimuksissa ei ole saavutettu tilastollista merkitsevyyttä ensisijaisessa päätetapahtumassa, mutta nämä tutkimukset ovat olleet potilasmääriltään pieniä ja vailla riittävää tilastollista voimaa. Interferoni alfa tuottaa oirevasteen noin 60 %:lle ja biokemiallisen vasteen noin puolelle potilaista. Useimmiten todetaan stabiili tautitilanne, ja noin 10 %:lla voidaan todeta kasvainten pienentymistä. Interferoni voi aiheuttaa muun muassa kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, sytopenioita, maksatoksisuutta ja masennusta.

Solunsalpaajat

Streptotsosiinipohjaisen solunsalpaajahoidon vasteluvut ovat olleet 15–40 %, ja taudin etenemättömyysaika on ollut 12–18 kuukautta. Hoidon vakiintunut käyttöaihe on haimalähtöinen edennyt NE-syöpä. Streptotsosiini on laskimonsisäisesti annettava alkyloiva aine, ja yleisimmin sitä käytetään yhdistettynä suonensisäiseen 5-fluorourasiiliin. Tehokas pahoinvoinnin estolääkitys on tarpeen, ja pitkässä hoidossa munuaistoksisuus saattaa olla pulma.

Temotsolomidi on oraalinen ei-klassinen alkyloiva aine, jolla on samankaltainen vaikutusmekanismi kuin streptotsosiinilla. Kapesitabiini on osoittautunut vähintään yhtä tehokkaaksi kuin 5-fluorourasiili muissa syövässä. Potilaat valitsevat mieluummin oraalisen hoidon. Temotsolomidin ja kapesitabiinin yhdistelmää voidaan käyttää korvaamaan streptotsosiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmä, mutta suoraa vertailevaa tutkimusta näiden välillä ei ole tehty. Ensilinjan tutkimuksessa kapesitabiinilla ja temotsolomidilla etäpesäkkeistä haiman NE-syöpää (gradus I–II) sairastavista 70 % sai vasteen. Taudin etenemättömyysaika oli 18 kuukautta, ja 2 vuoden kuluttua 92 % potilaista oli elossa.

Tyypillisiä sivuvaikutuksia ovat trombo- ja muut sytopeniat, joskus pahoinvointisuus sekä harvoin käsi–jalka-oireyhtymä. Lymfopenia saattaa vaatia Pneumocystis jirovecii -infektion estolääkityksen. Temotsolomidia voidaan käyttää monoterapianakin. Streptotsosiini ja 5-fluorourasiili sekä temotsolomidi yksinään tai kapesitabiiniin yhdistettynä ovat pohjoismaisen suosituksen mukaan vaihtoehtoisia edenneeseen haiman NE-syöpään, jonka proliferaatioaste on alle 20 %.

Edenneen, huonosti erilaistuneen gradus III:n neuroendokriinisen karsinooman vakiintunut hoito on ollut sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmä, jolla saadaan vasteita noin puolella potilaista. Hoito voi aiheuttaa muun muassa munuaistoksisuutta, neuropatiaa, pahoinvointia ja sytopenioita. Retrospektiivisessä tutkimuksessa karboplatiini-etoposidi oli yhtä tehokas kuin sisplatiini-etoposidi: noin kolmasosa potilaista sai täydellisen tai osittaisen hoitovasteen molemmilla hoidoilla, eikä taudin etenemättömyysajassa (4 kk) tai kokonaiselinajassa (11 kk karboplatiini- ja 12 kk sisplatiinipohjaisella hoidolla) ollut tilastollista eroa. Tutkimuksen potilailla syövän lähtökohta oli suolikanava, haima tai tuntematon siten, että valtaosa tautitaakasta sijaitsi vatsan alueella.

mTOR-estäjä everolimuusi

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa paikallisesti levinyttä tai etäpesäkkeistä haimalähtöistä NE-syöpää (gradus i–II) sairastavat potilaat satunnaistettiin saamaan everolimuusia (10 mg p.o. päivittäin jatkuvana) tai lumetta. Everolimuusiryhmässä taudin etenemättömyysaika oli merkitsevästi pidempi (mediaani 11,4 kk vs. 5,4 kk) kuin lumeryhmässä.

Kokonaiselinajassa ei ollut eroa osin siksi, että yli 70 % lumeryhmästä sai jatkossa everolimuuksia. Hoitovasteita todettiin vähän (5 % vs. 2 %), mutta stabiilia tautia todettiin 73 %:lla everolimuuksilla ja 51 %:lla lumeella hoidetuista.

Everolimuuksien tauotuksia tai annosvähennyksiä tehtiin haittojen vuoksi noin 60 %:lle. Everolimuuksia aiheuttaa tyypillisesti stomatiittia, ihottumaa, ripulia, infektoita, uupumusta, pneumoniittia ja anemiaa.

Tyrosiinikinaasiestäjä sunitinibi

Satunnaistettu, lumekontrolloitu vaiheen III tutkimus haimälähtöisessä, edenneessä NE-syövässä (gradus I–II) keskeytettiin suunniteltua aiemmin, koska lumeryhmässä todettiin enemmän vakavia haittatapahtumia ja kuolemia ja taudin etenemättömyysajassa oli ero sunitinibin eduksi.

Sunitinibilla hoidettujen (jatkuva hoito 37,5 mg p.o. vrk:ssa) etenemättömyysaika oli merkitsevästi pidempi kuin lumehoidetuilla (mediaani 11,4 kk vs. 5,5 kk). Kokonaiselinajassa ei ollut tilastollista eroa (mediaani 33,0 kk vs. 26,7 kk) osin siksi, että noin 70 % lumeella hoidetuista sai jatkossa sunitinibia. Osittaisia vasteita todettiin 9 %:lla sunitinibiryhmässä ja stabiilia tautitilannetta noin 60 %:lla molemmissa ryhmissä.

Tauotuksia jouduttiin tekemään haittojen vuoksi noin 30 %:lle ja annoksen laskuja noin 30 %:lle potilaista. Sunitinibin tyypillisiä haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, uupumus, neutropenia, hypertensio, käsi–jalka-oireyhtymä ja stomatiitti.

Neuroendokriinisten syöpien lääkehoito on kehittynyt huomattavasti, ja on oletettavaa, että tämä suuntaus jatkuu. Uusien lääkehoitojen myötä tämän kasvainryhmän hoitoon on saatu kauan kaivattuja tuloksia satunnaistetuista vaiheen III tutkimuksista. Erityisesti haimälähtöisten NE-syöpien lääkehoitoon on saatu useita vaihtoehtoja. Tulevaisuuden tutkimuksilta toivotaan vastauksia erityisesti siihen kysymykseen, missä järjestyksessä erilaisia hoitointerventioita tulisi NE-syöpien hoidossa käyttää.



Maija Tarkkanen

Syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
Osastonylilääkäri, HYKS Syöpäkeskus
Kliinisen onkologian dosentti, Helsingin yliopisto

LISÄÄ AIHEESTA

Pääkirjoitus

(http://sic.fimea.fi/etusivu/3_2015/syopalaakkeet/paakirjoitus)

Neuroendokriinisten syöpien lääkehoito

(http://sic.fimea.fi/etusivu/3_2015/vain-verkossa/neuroendokriinisten-syopien-laakehoito)

Syövän lääkehoitojen kehittäminen vaatii koko alan dialogia

(http://sic.fimea.fi/3_2015/syovan_laakehoitojen_kehittaminen)

KIRJALLISUUTTA

Caplin M, ym. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med* 2014; 371(3): 224–33.

Raymond E, ym. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med* 2011; 364(6): 501–13.

Rinke A, ym. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4656–63.

Sorbye H, ym. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2012; 24(1): 152–60.

Tiensuu Janson E, ym. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol.* 2014; 53(10): 1284–97.

Yao J, ym. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063–72.

Yao J, ym. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med* 2011; 364(6): 514–23.