

Raija Ristamäki ja Maija Tarkkanen

## Haiman edenneen neuroendokriinisen kasvaimen lääkehoito

Haimälähtöisen edenneen neuroendokriinisen syövän lääkehoitoon on käytettävissä useita vaihtoehtoja, mutta satunnaistettuihin tutkimuksiin perustuvaa tietoa on vähän. Uusimpien satunnaistettujen lumekontrolloitujen tutkimusten tuloksia hämärtää potilaiden siirtyminen lumehaarasta hoitohaaraan. Tutkimustulosten soveltamista vaikeuttavat myös pienet potilasaineistot, tutkimusaineiston heterogeenisuus esimerkiksi syövän lähtökohdan, erilaistumisasteen ja potilaiden aiempien hoitojen suhteen, takautuva asetelma ja vanhemmissa tutkimuksissa epätarkka vasteen arviointi. Kuvaamme ne lääkehoidot, joilla voidaan vaikuttaa paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen haimälähtöisen neuroendokriinisen syövän kulkuun. Hormonaalisesti aktiivisten kasvainten tukihoidon on rajattu koskemaan somatostatiinianalogihoitoa.

**H**aiman neuroendokriiniset kasvaimet ovat harvinaisia. Suomen Syöpärekisterin aineiston mukaan niitä todettiin 42 vuonna 2012, jolloin haimasyöpiä todettiin kaikkiaan noin 1 000 (Nea Malila, Syöpärekisteri, henkilökohtainen tiedonanto). Lisäksi todettiin lähes 500 haimasyöpää, joista ei ole histologista diagnoosia. Neuroendokriiniset (NE-)kasvaimet jaotellaan toiminnallisiin (60–70 %) ja toimimattomiin (30–40 %) sen mukaan, tuottavatko ne biologisesti aktiivisia peptidejä tai amiineja. Toiminnallisista NE-kasvaimista yleisimpiä ovat insulinoomat ja gastrinoomat. Edennyttä haimälähtöistä NE-syöpää sairastavien potilaiden keskimääräinen elinajan vaihtelee tutkimuksissa kahdesta neljään vuoteen, mutta ennuste riippuu taudin erilaistumisasteesta (**TAULUKKO**) (1,2,3). Potilaiden ennuste on huomattavasti parempi ja lääkehoitovaihtoehdot laajemmat kuin haiman adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla.

Koska NE-syövässä myös kasvaimen erilaistumisaste ohjaa lääkehoitovalintaa, on kasvaimen histologinen diagnostiikka keskeistä levinneessäkin syövässä. Mikäli leikkaushoito ei tule kyseeseen, diagnoosi voidaan selvittää kasvainpesäkkeen paksuneulanäytteellä. Aina

neulanäytekkään ei ole mahdollinen, jolloin lisäselvyyttä saadaan NE-syövän kasvainmerkkiaineilla (fp-CgA ja S-SHIAA). Kuvantamislöydökset saattavat olla viitteellisiä NE-syövän suhteen. Isotooppikuvantaminen (ensisijaisesti <sup>68</sup>Ga-DOTA-PET-TT tai somatostatiinireseptorien gammakuvaus) voi varmentaa diagnoosin ja tarkentaa levinneisyyttä (**KUVA 1**). Taudin hidaskulku tai potilaan hyvä yleistila laajan tautitaakan kanssa voivat myös herättää epäilyä siitä, että kyseessä ei ole adenokarsinooma.

### Somatostatiinianalogit

Suurin osa hyvin erilaistuneista NE-kasvaimista ilmentää somatostatiinireseptoreja. Somatostatiinianalogihoitoa käytettiin alkuun vain toiminnallisten kasvaimien hormonaalisen erityksen vähentämiseen. Somatostatiinianalogit tulivat kliiniseen käyttöön myös haiman hormonaalisesti toimimattomien hyvin erilaistuneiden NE-kasvainten hoitoon ennen kuin hoidon hyödyistä oli tutkimusnäyttöä. Sittenkin somatostatiinianalogeilla on osoitettu olevan myös kasvua hillitsevää vaikutusta. Somatostatiinianalogit sitoutuvat NE-solujen somatostatiinireseptoreihin, jolloin hormonaal-

**TAULUKKO.** Haimälähtöisten neuroendokriinisten kasvainten luokittelu (WHO 2010) sekä ennuste levinneisyysasteen ja erilaistumisasteen (gradus) mukaan (2,3).

	<b>Proliferaatioindeksi Ki-67</b>	<b>Mitoseja / 10 HPF</b>
Erilaistumisaste I	≤ 2 %	< 2
Erilaistumisaste II	3–20 %	2–20
Erilaistumisaste III	> 20 %	> 20
<b>Levinneisyysaste</b>	<b>Mediaani elossaoloajan (kk)</b>	
Paikallinen	136	
Paikallisesti levinnyt	77	
Etäpesäkkeinen	24	
	<b>Viiden vuoden elossaolo-osuus</b>	
Erilaistumisaste I	91 %	
Erilaistumisaste II	71 %	
Erilaistumisaste III	20 %	

linen erityis vähenee, proliferaatio hidastuu ja ohjelmoitunut solukuolema lisääntyy. Somatostatiinianalogien käytön myötä potilaiden, joilla on etäpesäkkeinen NE-kasvain, keskimääräinen elinaika on laajan yhdysvaltalaisen rekisteritutkimuksen perusteella kaksinkertaistunut: tutkimus käsitti yli 35 000 potilasta, joilla oli minkä tahansa lähtökohdan NE-kasvain. Keskimääräinen elinajan odote vuosina 1973–1987 oli 18 kk ja somatostatiinianalogihoidon käyttöönoton myötä vuosien 1988–2004 aikana 39 kk (2). Oktreotidi ja lanreotidi ovat nykyään käytössä olevat pitkävaikutteiset, kerran kuukaudessa annettavat somatostatiinianalogit.

Satunnaistetussa kolmannen vaiheen tutkimuksessa oktreotidin osoitettiin pidentävän keskiuolen NE-kasvaimien etenemättömyysaikaa 6 kuukaudesta yli 14 kuukauteen verrattuna lumelääkkeeseen (4). Kokonaiselinajassa ei ollut eroa tutkimushaarojen välillä. Seuraavaksi saatiin tulokset 204 potilaan satunnaistetusta kolmannen vaiheen tutkimuksesta, jossa verrattiin pitkävaikutteista lanreotidia lumelääkkeeseen (5). Kaikilla potilailla oli etenemätön ja hormonaalisesti toimimaton NE-kasvain, ja näistä kasvaimista 45 % oli haimälähtöisiä. Proliferaatioindeksin (PI) piti olla alle 10 %.

Lanreotidi hidasti taudin etenemistä merkittävästi lumeeseen verrattuna: lanreotidihaarassa taudin etenemättömyyden mediaania ei ollut saavutettu, kun lumehaarassa se oli 18 kk. Sama vaikutus osoitettiin erikseen myös ryhmässä, jonka 91 potilaalla oli haiman NE-kasvain. Kokonaiselinajassa ei todettu eroa ryhmien välillä. Jatkotutkimuksessa mediaaniaika taudin etenemiseen lanreotidihoitoa saaneilla oli lähes 33 kk (6).

Somatostatiinianalogi tulee aloittaa kaikille niille potilaille, joilla on hormonaalisesti toiminnallinen kasvain. Lisäksi edellä esiteltyjen tutkimustulosten perusteella somatostatiinianalogeilla on antiproliferatiivista vaikutusta, jolloin haiman edenneen hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneen (PI alle 10 %) hormonaalisesti toimimattomankin NE-kasvaimen hoitoon voidaan käyttää somatostatiinianalogia.

## Interferoni

Tutkimusnäyttö interferonista haimälähtöisten NE-kasvainten hoidossa on vähäistä. Sen perusteella voitaneen arvella, että interferonilla ei ole samaa asemaa hoidossa kuin hidaskulkuisen ohutsuolilähtöisten NE-kasvainten hoidossa (7).

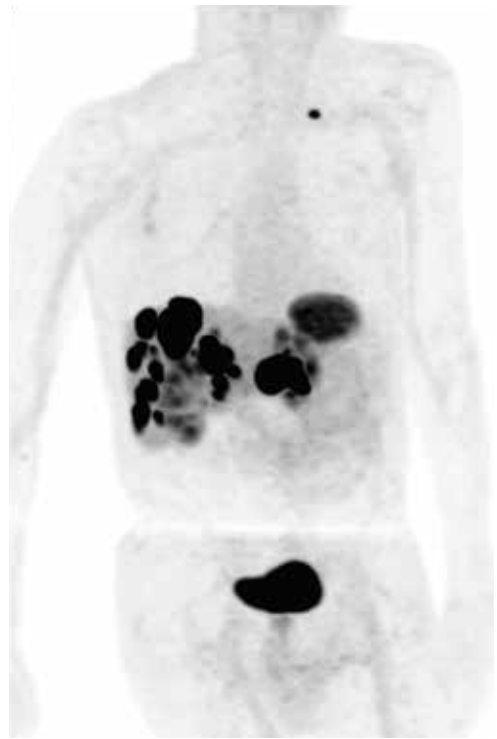
## Solunsalpaajat

**Streptotsosiinipohjainen yhdistelmähoito** tuotti ensimmäisissä tutkimuksissa karkeilla arviointimenetelmillä vasteen yli 60 %:lla potilaista ja pidensi myös elossaoloaikaa pelkkään streptotsosiiniin verrattuna (8, 9). Myöhemmin streptotsosiinipohjaisen solunsalpaajahoidon vasteluvut ovat olleet 15–40 % ja taudin etenemättömyysaika 12–18 kuukautta (10). Streptotsosiini on laskimoon annettava alkyloiva aine. Erityisesti pitkäkestoisessa hoidossa pulmaksi saattaa muodostua munuaistoksisuus. Tehokasta pahoinvoinnin estolääkitystäkin tarvitaan. Doksorubisiinin asema NE-kasvainten hoidossa näyttää vähenevän.

**Temotsolomidi** on suun kautta otettava ei-klassinen alkyloiva aine, jolla on samankaltainen vaikutusmekanismi kuin streptotsosiinilla. Suun kautta otettava 5-fluorourasiilin

esiaste kapesitabiini on osoittautunut muiden syöpien hoidossa vähintään yhtä tehokkaaksi kuin 5-fluorourasiili. Potilaat pitävät suun kautta otettavaa lääkitystä suoneen annettavaa parempana vaihtoehtona. Siksi temotsolomidin ja kapesitabiinin yhdistelmää voidaan käyttää korvaamaan streptotsotosiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmä, mutta suoraan vertailevaa tutkimusta näiden yhdistelmien välillä ei ole tehty. Pienessä ensilinjan tutkimuksessa kapesitabiinia ja temotsolomidia sai 30 potilasta, joilla oli etäpesäkkeinen erilaistumisasteen (gradus) I tai II haiman NE-kasvain (11). Vasteen sai 70 % potilaista, taudin etenemättömyysaika oli 18 kuukautta ja kahden vuoden kuluttua 92 % potilaista oli elossa. Raskaammin hoidetuista 18 potilaasta 61 %:lle tämä yhdistelmähoito tuotti radiologisen vasteen, taudin etenemättömyysaika oli keskimäärin 14 kk ja kokonaiselinaika etäpesäkkeiden toteamisesta 83 kk (12). Tyypillisiä haittavaikutuksia ovat trombo- ja muut sytopeniat sekä käsi-jalkaoireyhtymä. Hoidosta joskus aiheutuva lymfosytopenia saattaa vaatia *Pneumocystis jiroveci*-infektion estolääkityksen. Temotsolomidia voidaan käyttää myös yksilääkehoitona (13). Streptotsotosiini ja 5-fluorourasiili sekä temotsolomidi yksinään tai yhdessä kapesitabiinin kanssa ovat pohjoismaisen suosituksen mukaan vaihtoehtoisia solunsalpaajia haiman edenneen NE-kasvaimen hoitoon, kun kasvaimen PI on alle 20 % (14).

**Huonosti erilaistunut (erilaistumisaste III) NE-karsinooma** muistuttaa usein aggressiivisuudeltaan pienisoluista keuhkosyöpää. Vakiintunut hoito on ollut sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmä, jolla saadaan vasteita noin puolella potilaista (15). Hoito on munuaistoksista ja saattaa aiheuttaa neuropatiaa, ototoksisuutta, pahoinvointia sekä sytopenioita. Takautuvassa tutkimuksessa karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmä oli yhtä tehokas kuin sisplatiinin ja etoposidin: noin kolmasosa potilaista sai täydellisen tai osittaisen hoitovasteen molemmilla hoidoilla, eikä taudin etenemättömyysajassa (4 kk) tai potilaiden kokonaiselinajassa (11 kk karboplatiinipohjaisella ja 12 kk sisplatiinipohjaisella hoidolla) ollut eroa (16). Karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmä on polikliinisesti toteutettava hoito, joka aiheuttaa myös vähem-



Kuva: osastonylilääkäri Marko Seppänen.

**KUVA 1.** Potilaalla on maksaan ja imusolmukealueille levinnyt erilaistumisasteen II haiman neuroendokriininen kasvain (proliferaatioindeksi 5 %). Haiman emokasvaimen leikkauksen jälkeen todettiin myöhemmin etäpesäkkeet maksassa ja imusolmukkeissa. Potilasta on useamman vuoden hoidettu somatostatiinianaalogilla, ja tauti on pysynyt stabiilina ja potilas oireettomana. <sup>68</sup>Gallium-DOTANOC-PET-TT osoittaa hyvin taudin levinneisyyden ja somatostatiinireseptorien ilmentymisen.

män haittavaikutuksia kuin sisplatiini. Syöpä muuttuu usein resistentiksi joko hoidon aikana tai hyvin pian sen päättymisen jälkeen. Pienessä 25 potilaan aineistossa, johon kuului lähinnä maha-suolikanavan huonosti erilaistuneita NE-karsinoomia, potilaita hoidettiin temotsolomidipohjaisella toisen linjan hoidolla (17). Vasteen sai 32 % potilaista, taudin etenemättömyysaika oli 6 kk ja kokonaiseloaika 22 kk.

Erilaistumisasteen III NE-karsinoomien luokitusta on pyritty tarkentamaan jakamalla kasvaimet morfologian, mitoottisen aktiivisuuden ja proliferaation mukaan hyvin ja huonosti erilaistuneisiin. Alustavien tulosten perusteella

### Ydinasiat

- ▶ Somatostatiinianalogihoito tulee aloittaa kaikille potilaille, joilla on hormonaalisesti toiminnallinen tauti.
- ▶ Somatostatiinianalogihoito toimii syövän etenemistä jarruttavana hoitona, kun syövän proliferaatioindeksi on pienehkö (PI < 10 %).
- ▶ Jos potilaalla on suuri haimalähtöiseen NE-syöpään liittyvä tautitaakka, on ensisijainen hoitomuoto solunsalpaajahoito.
- ▶ Everolimuusin ja sunitinibin tehosta ei ole keskinäistä vertailua, ja myös satunnaistettuun tutkimukseen perustuva näyttö hoidon järjestyksestä puuttuu.
- ▶ Harvinaisen syövän hoidossa moniammatillinen työskentely ja konsultaatiot ovat tärkeitä.

morfologisesti hyvin erilaistuneilla erilaistumisasteen III karsinoomilla (PI 20–50 %) on suotuisampi ennuste, eikä niiden platinapohjainen solunsalpaajahoito ole välttämättä paras ratkaisu (18, 19).

### Everolimuusi

Everolimuusi on tyrosiinikinaasin estäjä, joka vaikuttaa mTOR:n (mammalian target of rapamycin) toimintaan. mTOR on proteiinikinaasi, joka lisää solujen kasvua ja jakautumista sekä verisuonten uudiskasvua. Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kolmannen vaiheen tutkimuksessa oli 410 potilasta, joilla oli etenevä, paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen erilaistumisasteen I tai II haimalähtöinen NE-kasvain (20). Potilaat satunnaistettiin saamaan everolimuusia 10 mg suun kautta päivittäin jatkuvana hoitona tai lumetta. Everolimuusia saaneiden potilaiden taudin etenemättömyysaika oli merkittävästi pidempi (mediaani 11,4 kk vs 5,4 kk). Kokonaiselinajassa ei ollut eroa ryhmien välillä todennäköisesti siksi, että yli 70 % lumeryhmän potilasta sai jatkossa everolimuusia. Hoitovasteita todettiin vähän, mutta taudin

stabiloitumista havaittiin 73 %:lla everolimuusilla ja 51 %:lla lumeella hoidetuista potilaista.

Everolimuusi aiheuttaa tyypillisesti suutulehdusta, ihottumaa, ripulia, infektoita, uupumusta ja anemiaa, jotka ovat yleensä lieviä, mutta hengenvaarallinen pneumoniittikin tunnetaan. Kolmannen vaiheen tutkimuksessa everolimuusin tauotuksia tai annosvähennyksiä tehtiin haittojen vuoksi noin 60 %:lle potilaista.

### Sunitinibi

Sunitinibi estää useita reseptorityrosiinikinaaseja (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR-alfa, PDGFR-beeta, KIT, RET, FLT3 ja CSF-1R), jotka osallistuvat kasvaimen uudisverisuonituksen muodostumiseen, kasvuun ja leviämiseen. Tulokset satunnaistetusta, lumekontrolloidusta kolmannen vaiheen tutkimuksesta sunitinibin käytöstä haimalähtöisen NE-syövän hoidossa julkaistiin samaan aikaan everolimuusitulosten kanssa (21). Tutkimus keskeytettiin suunniteltua aikaisemmin, koska lumeryhmässä todettiin enemmän vakavia haittatahtumia ja kuolemia ja koska taudin etenemättömyysajassa oli ero sunitinibin eduksi. Tutkimukseen satunnaistettiin 171 potilasta eli puolet aiotusta potilasmäärästä. Kasvainten erilaistumisaste oli I tai II, ja ne olivat dokumentoidusti edenneet 12 kk:n aikana. Sunitinibia annettiin jatkuvana hoitona 37,5 mg/vrk suun kautta. Sunitinibilla hoidettujen potilaiden syövän etenemättömyysaika oli merkittävästi pidempi kuin lumehoidettujen (mediaani 11,4 kk vs 5,5 kk), mutta kokonaiselinajassa ei ollut tilastollista eroa. Tässäkin tutkimuksessa noin 70 % lumeella hoidetuista potilaista sai jatkossa sunitinibia. Osittaisia vasteita todettiin 9 %:lla sunitinibilla hoidetuista potilaista, ja tautitilannetta oli molemmissa ryhmissä stabiili noin 60 %:lla potilaista.

Tyypillisiä sunitinibin aiheuttamia haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, uupumus, neutropenia, kohonnut verenpaine, käsi-jalkaoireyhtymä ja suutulehdus. Tyypillisiä vakavampia haittoja olivat neutropenia ja kohonnut verenpaine. Sekä hoidon tauotuksia että annoksen pienentämisistä jouduttiin haittojen vuoksi tekemään noin 30 %:lle potilaista.

**Pitkävaikutteinen somatostatiinianalogi:**

- Hormonaalisesti aktiivinen kasvain
- Hormonaalisesti inaktiivi kasvain, jonka proliferaatio < 10 %

**Solunsalpaajahoito:**

- Suurimassainen tauti / oireileva potilas  
Eriilaistumisaste I–II
- Temotsolomidi +/- kapesitabiini suun kautta tai streptotsosiinipohjainen hoito laskimoon
- Eriilaistumisaste III
- Karboplatiini / sisplatiini + etoposidi

**Solunsalpaaja menettänyt tehonsa / ei sovellu potilaalle / pienimassainen tauti:**

- Everolimuusi
- Sunitinibi

Everolimuusin ja sunitinibin optimaalisesta keskinäisestä järjestyksestä ei ole tutkimusnäyttöä.

**KUVA 2.** Työkaluja haimälähtöisen neuroendokriinisen syövän lääkehoidon valintaan.

## Muut biologiset lääkkeet

Meneillään on runsaasti tutkimuksia, joiden kohteena ovat muun muassa uudet biologiset lääkkeet. Endoteelikasvutekijän estäjä bevasitsumabi yhdistettynä solunsalpaajiin on toisen vaiheen tutkimuksissa tuottanut lupaavia tuloksia, mutta ennen kuin valmisteen ottamista mukaan hoitoalgoritmiin voidaan harkita, tulee meneillään olevien kolmannen vaiheen tutkimusten valmistua (22). Streptotsosiini on korvattu temotsolomidilla ja 5-fluorourasiili kapesitabiinilla niissä käynnissä olevissa tutkimuksissa, joissa käytetään solunsalpaajahoidoa.

## Lopuksi

Radikaalin leikkauksen jälkeisestä liitännäislääkehoidosta haiman NE-kasvainten uusiutumisen estämiseksi ei ole tutkimustuloksia, eikä tämä hoito ole vakiintuneessa kliinisessä käytössä. Liitännäishoitoa voidaan harkita potilaskohtaisesti erityisesti aggressiivisiin erilaistumisasteen III karsinoomiin, mutta tutkimukseen perustuvaa näyttöä ei ole. Haiman

edenneen NE-kasvaimen lääkehoitomahdollisuudet ovat lisääntyneet viime vuosien aikana. Valitettavasti laadukkaita satunnaistettuja kolmannen vaiheen tutkimuksia on vähän. Somatostatiinianalogeja voidaan pitää myös hormonaalisesti toimimattomien hyvin erilaistuneiden kasvaimien, joiden proliferaatioindeksi on pienehkö (PI < 10 %), perushoitona (**KUVA 2**).

Solunsalpaajahoidoista streptotsosiini yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa on ollut pitkään hoitosuosituksen ensisijainen yhdistelmä, vaikka tutkimusnäyttö perustuu vanhoihin tutkimuksiin, joissa vastearvioita ei ole tehty nykyisten laatuksien mukaan. Temotsolomidihoidosta yksin tai yhdessä kapesitabiinin kanssa puuttuu edelleen kolmannen vaiheen tutkimusnäyttö, mutta hoitosuosituksissa ja kliinisessä käytössä se on jo streptotsosiinipohjaisen hoidon vaihtoehtona. Everolimuusilla ja sunitinibilla on käyttöaihe ja Kelan erityiskorvattavuus etenevän levinneen NE-kasvaimen hoidossa. Hoitojen antamisjärjestyksestä ei ole tutkimustietoa. Kliinikon hoitoratkaisut perustuvat taudin proliferaatioindeksiin, etenemisvauhtiin ja tautimuutosten laajuuteen sekä potilaan yleistilaan, muihin sairauksiin ja niihin tarvittaviin hoitoihin. Hoitovalintoja kannattaa pohtia NE-kasvaimiin perehtyneiden lääkäreiden moniammatillisessa potilaskokouksessa. ■

**RAIJA RISTAMÄKI, dosentti, osastonyliilääkäri**  
Syöpäklinikka, TYKS

**MAIJA TARKKANEN, dosentti, osastonyliilääkäri**  
Syöpäkeskus, HYKS

### SIDONNAISUUDET

**Raija Ristämäki:** Asiantuntijapalkkio (MSD), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Ipsen, Merck Serono, Pfizer, Roche, Sanofi), luontopalkkio (Amgen, Nordic Drugs, Novartis, Roche, Sanofi)  
**Maija Tarkkanen:** Asiantuntijapalkkio (Helsingin yliopiston lääketieteellinen tdk, Merck, Merck, Amgen, Pfizer, Tampereen yliopiston lääketieteellinen tdk), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Ipsen, Pfizer, Swedish Orphan, Amgen, Pierre Fabre), luontopalkkio (Leiras, Novartis, Suomen Onkologiyhdistys, Syöpäsäätiö)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, ym. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:187–96.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, 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;26:3063–72.
3. Fischer L, Bergmann F, Schimmack S, ym. Outcome of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg* 2014;101:1405–12.
4. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, 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;27:4656–63.
5. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, ym. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224–33.
6. Caplin ME, Ruzsniwski PB, Pavel M, ym. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: the CLARINET extension study. *J Clin Oncol* 2014;32(5 Suppl):abstr4107.
7. Valle JW, Eatock M, Clueit B, Gabriel Z, Ferdinand R, Mitchell S. A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev* 2014;40:376–89.
8. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA, Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980;303:1189–94.
9. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin–doxorubicin, streptozocin–fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519–23.
10. Janson ET, Sörbye H, Welin S, ym. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010;49:740–56.
11. Strosberg J, Fine RL, Choi J, ym. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268–75.
12. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, ym. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:663–70.
13. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, ym. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986–91.
14. Janson ET, Sörbye H, Welin S, ym. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014;53:1284–97.
15. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, ym. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010;39:799–800.
16. 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.
17. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Öberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117:4617–22.
18. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014;120:2814–23.
19. Basturk O, Yang Z, Tang LH, ym. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015;39:683–90.
20. Yao JC, Shah MH, Ito T, ym. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514–23.
21. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, ym. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501–13.
22. Abdel-Rahman O, Fouad M. Bevacizumab-based combination therapy for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a systematic review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:295–305.

**SUMMARY**

**Drug therapy of advanced pancreatic neuroendocrine tumor**

Although several options of drug therapy exist for advanced neuroendocrine cancer of pancreatic origin, few data based on randomized studies are available. The results of the most recent randomized placebo-controlled studies are obscured by the assignment of patients from the placebo branch to the treatment branch. Application of the study results is further hampered by small patient groups, heterogeneity and retrospective set-up of study materials and, in older studies, inaccurate response assessment. We describe drug therapies that can be utilized to affect the clinical course of locally advanced or metastatic neuroendocrine cancer of pancreatic origin. Supportive therapy of hormonally active tumors has been restricted to somatostatin analogue treatment.